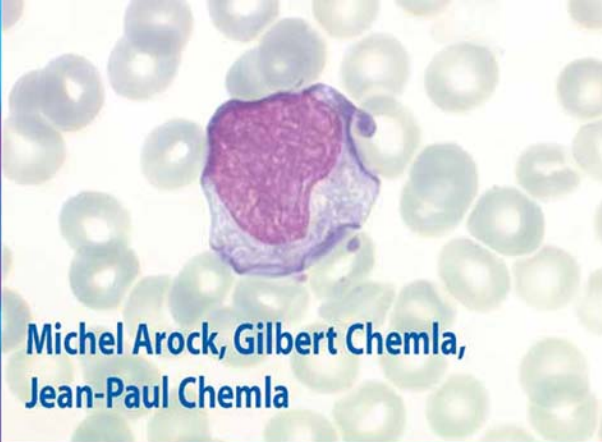
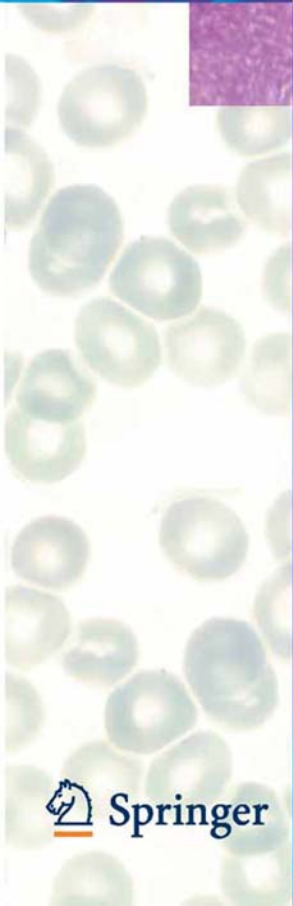




Michel Arock, Gilbert Chemla,
Jean-Paul Chemla



Autoformation et aide au diagnostic en hématologie avec le logiciel ADH



Springer



**Autoformation
et aide au diagnostic
en hématologie
avec le logiciel ADH**

Springer

Paris

Berlin

Heidelberg

New York

Hong Kong

Londres

Milan

Tokyo

Michel Arock
Gilbert Chemla
Jean-Paul Chemla

Autoformation et aide au diagnostic en hématologie avec le logiciel ADH

 Springer

Michel Arock
Fédération de biologie des urgences
Pavillon Gaston-Cordier
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière
75013 Paris

Gilbert Chemla
126, boulevard du Maréchal-Juin
78200 Mantes-la-Jolie

Jean-Paul Chemla
Université François Rabelais
INSERM U930, FRE 2448
Polytech-Tours
7, avenue Marcel-Dassault
37200 Tours

Disclaimer:

This eBook does not include the ancillary media that was packaged with the original printed version of the book.

ISBN-13 : 978-2-287-77135-4 Springer Paris Berlin Heidelberg New York
© Springer-Verlag France, Paris, 2008

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Imprimé en France

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Maquette de couverture : Jean-François Montmarché



Sommaire

Généralités	IX
PRINCIPALES MALADIES Signes cliniques et biologiques.....	1
Acanthocytose constitutionnelle.....	3
Agranulocytoses iatrogènes	7
Anémie de Blackfan-Diamond	11
Anémies hémolytiques auto-immunes	17
Anémies inflammatoires	23
Anémies macrocytaires normochromes	27
Anémies microcytaires hypochromes par carence martiale	33
Anémies normocytaires normochromes	41
Anomalies hématologiques au cours de l'infection par le VIH.....	45
Aplasie médullaire.....	49
Biermer (anémie de)	55
Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)	59
Déficit en pyruvate-kinase (PK).....	63
Drépanocytose (formes homozygote et hétérozygote)	67
Elliptocytose constitutionnelle.....	71
Fanconi (maladie de)	75
Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)	79
Hodgkin (maladie de)	83
Kahler (maladie de)	89
Leucémie à plasmocytes.....	97
Leucémie à tricholeucocytes.....	101
Leucémie aiguë avec différenciation érythroblastique.....	105
Leucémie aiguë mégacaryocytaire	111

Leucémie aiguë monocyttaire.....	117
Leucémie aiguë myélomonocytaire	121
Leucémie aiguë promyélocytaire	127
Leucémie lymphoïde chronique.....	133
Leucémie myéloïde chronique	137
Leucémies aiguës lymphoblastiques	141
Leucémies aiguës myéloblastiques	149
Maladie hémolytique du nouveau-né	157
Microangiopathie thrombotique.....	163
Minkowski-Chauffard (maladie de).....	169
Mononucléose infectieuse (MNI)	173
Polyglobulie primitive.....	179
Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)	187
Saturnisme	191
Splénomégalie myéloïde (SPM)	195
Syndromes myélodysplasiques (SMD).....	203
Syndromes thalassémiques	211
Thrombocytémie essentielle	215
Waldenström (maladie de).....	219
Principes de l'interprétation d'un bilan biologique.....	223
Manuel du logiciel. Aide au diagnostic en hématologie (ADH)	227
Bibliographie	229

*Le biologiste doit exercer son sens critique
avant d'accepter un diagnostic
après avoir vérifié la cohérence de l'ensemble
des données biologiques et cliniques.*

Professeur Michel Arock

Généralités

Les trois types d'éléments figurés du sang

- Hématies ou globules rouges (GR).
- Leucocytes ou globules blancs (GB) : seuls éléments nucléés du sang.
- Thrombocytes ou plaquettes (Plq).

Sur frottis sanguin, après coloration de May-Grunwald Giemsa :

- *noyau* : rouge violet ou rose ;
- *cytoplasme* :
- acidophile : rose ;
- basophile : bleu ciel ou bleu foncé ;
- polychromatophile : grisâtre.

Granulations :

- neutrophiles grisâtres ;
- éosinophiles orangé ;
- basophiles violet foncé ;
- azurophiles rouges.

Hématies

Cellule anucléée, en forme de disque biconcave, de teinte beige rosé, zone centrale plus claire. Diamètre : 7,5 μm .

Leucocytes

Les leucocytes sont des cellules nucléées. Selon l'aspect du noyau, on distingue :

- les *granulocytes* ou polynucléaires, dont le noyau comporte plusieurs lobes. La colorabilité et les caractères des granulations permettent de différencier :
- les granulocytes neutrophiles ;

- les granulocytes éosinophiles ;
- les granulocytes basophiles.
 - les *mononucléaires* à noyau non lobé, comprenant :
- les lymphocytes ;
- les monocytes.

Granulocytes (polynucléaires)

Les caractères communs aux trois variétés de granulocytes sont :

- taille : 12 à 18 μm (2 à 3 hématies) ;
- forme : régulière, plus ou moins arrondie ;
- N/P : difficile à apprécier, environ 0,3 ;
- noyau à plusieurs lobes, polysegmenté.

Granulocytes neutrophiles

Noyau : 2 à 5 lobes arrondis ou ovalaires, reliés entre eux par des filaments d'épaisseur variable, parfois même filiformes ou à peine visibles.

Chromatine : dense, formant 3 ou 4 blocs violet foncé, sur un fond d'oxychromatine rose violet plus clair.

Cytoplasme : beige ou à peine teinté. Présence de granulations primaires et secondaires. Les granulations secondaires sont :

- nombreuses ;
- régulièrement réparties ;
- fines ;
- de teinte variant de beige marron à grisâtre.

Granulocytes éosinophiles

Noyau : comporte fréquemment deux lobes, peut également en avoir 3 ou 4. Les lobes sont souvent ovalaires, et réunis par un pont incurvé, ou disposés symétriquement ; ce noyau a un aspect en besace.

Chromatine : moins foncée que celle du granulocyte neutrophile.

Cytoplasme : beige ou incolore, le cytoplasme est souvent entièrement recouvert par les granulations. Présence de granulations spécifiques qui sont :

- très nombreuses ;
- volumineuses, régulières, le plus souvent sphéroïdales, parfois losangiques ;
- teinte orangé à chamois, parfois aspect réfringent ;
- réparties dans tout le cytoplasme
- serrées, aspect en « sac de billes ».

Granulocytes basophiles

Noyau : assez grand, souvent caché par les granulations. Forme : les lobes sont souvent rapprochés, donnant au noyau un aspect arrondi ou ovalaire porteur de 2 ou 3 fissures ; aspect en « trèfle ».

Chromatine : soit violet rougeâtre, sans blocs chromatiniens très marqués, soit aspect « délavé ».

Cytoplasme : incolore ou rose clair. Présence de granulations spécifiques qui sont :

- taille et forme très irrégulières, donnant un aspect en « tache d'encre » ;
- métachromatiques : variant de rouge à violet, le plus souvent violet foncé à noirâtre ;
- à la fois dans le cytoplasme et sur le noyau.

Lymphocytes

La lignée lymphocytaire est polymorphe ; elle comporte des cellules de toutes tailles dont le diamètre peut varier de 8 à 15 μm . On distingue classiquement un petit et un grand lymphocyte, qui ne diffèrent pas seulement par leur taille.

Petit lymphocyte

Taille : 8 à 9 μm , arrondie ou ovale.

Rapport N/P : très élevé, égal à 0,9.

Noyau : arrondi, ovale, portant parfois une encoche, excentré, souvent tangent à la paroi cellulaire.

Chromatine : très dense, violet foncé, formée de masses compactes mal délimitées.

Cytoplasme : très réduit, parfois un seul arc de cytoplasme, nettement basophile, bleu foncé, le plus souvent. Absence de granulations.

Grand lymphocyte

Taille : 10 à 15 μm .

Contour : plus ou moins régulier.

Noyau : régulier, arrondi, ovale ou quadrangulaire. Position : subcentral, parfois accolé à un bord.

Chromatine : formant des masses rouge violacé, peu marquées, aux contours irréguliers et flous, donnant un aspect tourbillonné et nuageux.

Cytoplasme : basophilie variable, parfois à peine teintée, ou même incolore, cernée ou non d'un liseré bleu ; parfois aspect hyalin. Parfois présence de granulations qui sont :

- peu nombreuses (10 à 15) ;
- assez volumineuses ;
- azurophiles, rouge vif.

Monocytes

Taille : 20 à 25 μm , c'est la plus grande des cellules du sang.

Forme : le plus souvent irrégulière (aspect rappelant celui de pseudopodes).

Rapport N/P : 0,5 à 0,6, variable selon l'étalement de la cellule.

Noyau : irrégulier, mamelonné, réniforme, en forme de fer à cheval ou d'embryon, plus rarement ovalaire. Position : centrale ou subcentrale.

Chromatine : formée de filaments fins, sans blocs chromatinien compacts ; présente un aspect « martelé », « spongieux », « peigné » ; teinte : rouge violacé, faiblement coloré.

Cytoplasme : étendu, à bords irréguliers, donnant un aspect de voile. Teinte pâle, bleu gris, cendrée, dite « ciel d'orage », parfois légèrement basophile à la périphérie. Présence de granulations :

- très nombreuses ;
- très fines, à la limite de la visibilité, aspect « en poussière », quelquefois plus importantes ;
- azurophiles, rouge vif ; ces granulations peuvent donner au cytoplasme une teinte légèrement rosée.

Thrombocytes ou plaquettes (150 à 400 G/L)

Les plaquettes sont des éléments anucléés, de petite taille (les plus petites présentes dans le sang).

Taille : variable de 2 à 5 μm .

Forme : contour irrégulier, souvent vaguement étoilée (alors que dans la circulation, elles sont arrondies ou ovalaires).

Cytoplasme : homogène, incolore ou légèrement basophile (hyalomère), présentant une quinzaine de granulations azurophiles, rouge vif (chromomère), dispersées ou bien rassemblées au centre simulant un noyau.

Méthodes d'étude du sang : hémogramme

Numération

- Technique microscopique
- Technique électronique +++ :
 - procédé Coulter : variation de l'impédance par passage dans un orifice ;
 - autre procédé : diffraction de la lumière par passage de particules dans un tube une par une.

Résultats

- Globules rouges :
 - femme : $4,2 \text{ à } 5,2 \times 10^{12}/\text{L}$
 - homme : $4,5 \text{ à } 5,5 \times 10^{12}/\text{L}$
- Leucocytes : $4 \text{ à } 10 \times 10^9/\text{L}$
- Plaquettes : $150 \text{ à } 400 \times 10^9/\text{L}$

Formule leucocytaire

Technique : coloration de May-Grunwald Giemsa sur frottis sanguin ou appareil automatique.

Résultats :

- PN neutrophiles : 40-70 % ($2 \text{ à } 7 \times 10^9/\text{L}$)
- PN éosinophiles : 1-4 % ($0,04 \text{ à } 0,4 \times 10^9/\text{L}$)
- PN basophiles : < 1 % ($< 0,1 \times 10^9/\text{L}$)
- lymphocytes : 20-40 % ($0,8 \text{ à } 4,0 \times 10^9/\text{L}$)
- monocytes : 4-10 % ($0,16 \text{ à } 1,0 \times 10^9/\text{L}$)

Hématocrite

- Femmes : 0,38 à 0,48 l/L
- Hommes : 0,42 à 0,52 l/L

Hémoglobine

- Femmes : 120 à 160 g/L
- Hommes : 130 à 170 g/L

Constantes érythrocytaires

- VGM (Hte/GR) : 80 à 100 fl
- CCMH (Hb/Hte) : 300 à 360 g/L
- TCMH (Hb/GR) : 27 à 32 pg

Différentes lignées médullaires

Hémocytoblaste (< 1 %) : cellule indifférenciée

Taille : 15 à 25 μm .

Forme : régulière, ronde ou ovale.

Rapport N/P : élevé de l'ordre de 0,8.

Noyau arrondi ou ovale, central ou subcentral.

Chromatine : très fine, régulière, hypochromatique, sans relief. Présence de 1 à 3 nucléoles.

Cytoplasme : basophile, légèrement plus marqué à la périphérie ; sans granulations.

Lignées granulocytaires (65 à 70 %)

Les cellules des lignées granulocytaires sont caractérisées par la présence de granulations dans le cytoplasme.

Lignée granulocytaire neutrophile

Myéloblaste (1 %) : première cellule différenciée de la lignée

Taille : 20 à 25 μm .

Forme : ovale ou quadrangulaire, mais habituellement régulière.

Rapport N/P : élevé, 0,8.

Noyau : ovale, souvent subcentral.

Chromatine : très fine sans condensation ; teinte rougeâtre ou à peine rouge violacé. Présence de 2 à 5 nucléoles.

Cytoplasme : bleu ciel à bleu franc (plus clair que le proérythroblaste) ; structure homogène. Présence de granulations primaires azurophiles (rouge vif) ; celles-ci sont peu nombreuses, très fines.

Promyélocyte (4 %)

Taille : 20 à 30 μm .

Forme : régulière.

Rapport N/P : 0,7 à 0,6.

Noyau : le plus souvent réniforme, parfois ovale, très fréquemment subcentral, voire assez excentré, pouvant toucher le bord cellulaire.

Chromatine : moins fine que celle du myéloblaste, présente quelques condensations de teinte rouge violacé ; des restes de nucléoles peuvent être observés.

Cytoplasme : encore un peu basophile ; l'intensité de la coloration allant en décroissant de la périphérie au centre ; en face de la concavité nucléaire, zone complètement claire (centrosome). Présence de granulations :

- granulations primaires ;
- azurophiles ;
- très nombreuses pour la plupart des cellules.

Myélocyte neutrophile (10 %)

Taille : 18 à 20 μm .

Forme : régulière.

Rapport N/P : de l'ordre de 0,5.

Noyau : ovale ou arrondi, subcentral ou excentré.

Chromatine : formant des masses nettes, irrégulières, violacées sur fond rougeâtre ; absence de nucléoles.

Cytoplasme beige ou incolore. Présence de granulations :

- essentiellement granulations secondaires neutrophiles ;
- fines, nombreuses, dispersées dans tout le cytoplasme ;
- de teinte variant de beige à marron ;
- granulations primaires peu visibles.

Métamyélocyte neutrophile (20 %)

Taille : environ 15 µm.

Forme : régulière, plus ou moins arrondie.

Rapport N/P : de l'ordre de 0,4.

Noyau : incurvé, en croissant ou fer à cheval, avec des ébauches d'étranglement, position : subcentrale.

Chromatine : condensée, en mottes foncées, violacées, peu nombreuses, mieux délimitées que dans le myélocyte.

Cytoplasme : beige ou incolore. Présence de granulations :

- essentiellement granulations secondaires ;
- neutrophiles ;
- nombreuses ;
- fines ;
- dispersées dans tout le cytoplasme ;
- de teinte variant de beige à marron à grisâtre.

Granulocyte neutrophile (30 %)

Voir p. X.

Lignée granulocytaire éosinophile (4 %)

- Représentation médullaire beaucoup plus faible que la lignée neutrophile ; évolution avec les mêmes stades.
- Distinction possible à partir du stade myélocyte. Les myélocytes, métamyélocytes et les granulocytes éosinophiles présentent les mêmes caractères de forme, taille, aspect du noyau et teinte du cytoplasme que les cellules du même stade de la lignée neutrophile ; la différenciation se fait par les granulations secondaires spécifiques : rondes volumineuses, très nombreuses, recouvrant presque tout le cytoplasme, de teinte variables suivant les étapes de maturation : violacées, bleutées, puis brunâtres, puis orangées (éosinophiles).

Lignée granulocytaire basophile (< 1 %)

- Représentation médullaire très faible.
- Évolution avec les mêmes stades ; distinction à partir du myélocyte essentiellement. Différenciation par les granulations secondaires spécifiques :
 - très irrégulières : taille et répartition (dans le cytoplasme et sur le noyau) ;
 - teinte : métachromatique ; violet pourpre à noirâtre.

Lignée érythroblastique (15 à 20 %)

Les cellules de la lignée érythroblastique présentent des caractères qui permettent de les distinguer aisément des cellules des lignées granulocytaires :

- absence de granulations dans le cytoplasme ;
- cellules qui ont tendance à s'arrondir ;
- noyau qui, lui aussi, devient arrondi au cours de la maturation ;
- cellules de taille inférieure à celles des lignées granulocytaires.

Proérythroblaste (1 %)

Taille : 20 µm.

Forme : arrondie ou ovale.

Rapport N/P : 0,9 à 0,8.

Noyau : arrondi ou ovale, central ou légèrement subcentral.

Chromatine : structure chromatinienne assez fine ; chromatine rouge violacé, formée de grains réunis en réseau régulier, renforcée aux points d'intersection des mailles, sur un fond rougeâtre. Présence de 1 ou 2 nucléoles plus ou moins visibles.

Cytoplasme : basophile franc, teinte bleu « outre-mer », plus marquée à la périphérie, qui s'atténue progressivement en allant vers le noyau ; présence fréquente d'un halo périnucléaire incolore et archoplasme (centrosome) ; présence de petites aréoles chromophobes dispersées dans le cytoplasme.

Érythroblaste basophile I (É. Basophile I + É. Basophile II = 5 %)

Taille : 14 à 18 µm.

Forme : arrondie.

Rapport N/P : 0,8.

Noyau : rond, central.

Chromatine : chromatine formant des masses donnant l'aspect d'une mosaïque rouge violet à violet foncé sur un fond rouge clair ; chromatine contrastée ; absence de nucléoles.

Cytoplasme : très basophile, plus homogène que celui du proérythroblaste ; halo clair périnucléaire inconstant.

Érythroblaste basophile II

Même aspect que l'érythroblaste basophile I.

Taille : plus réduite, 12 à 14 µm.

Chromatine : mottes chromatinienne plus importantes et moins nombreuses. Les érythroblastes basophiles se distinguent du proérythroblaste essentiellement par leur taille et la structure de la chromatine (condensée).

Érythroblaste polychromatophile I (5 %)

Taille : 8 à 12 μm .

Forme : arrondie.

Rapport N/P : variable 0,4 à 0,6.

Noyau : très arrondi, central ou légèrement subcentral.

Chromatine : les masses chromatinienues se fusionnent pour former quelques grosses mottes foncées séparées par des espaces clairs et ayant tendance à se grouper vers le centre (aspect en rayon de roue).

Cytoplasme : homogène, aspect un peu laqué. *Teinte* : variable selon le stade d'évolution bleu verdâtre → bleu ardoisé → gris ardoisé → gris → gris rosé.

Érythroblaste polychromatophile II (5 %)

Taille : 8 à 9 μm .

Forme : arrondie ou ovale.

Rapport N/P : variable 0,2 à 0,4.

Noyau : très arrondi, souvent excentré.

Chromatine : homogène, très condensée, pycnotique, ne formant qu'un seul bloc chromatinien violet noir.

Cytoplasme : homogène, beige rosé, se rapprochant de celle de l'hématie.

C'est à partir de ce stade qu'a lieu l'expulsion du noyau → réticulocyte.

Réticulocyte

Hématies un peu plus grandes, polychromatophiles. Un certain nombre d'entre eux se transforment en hématies dans la moelle, mais la plupart passent dans le sang (30 à 50 G/L).

Mis en évidence et dénombrés sur des frottis après une coloration au bleu de crésyl brillant : un réseau de grains bleu violet à l'intérieur de la cellule permet de les différencier des hématies.

Hématies ou érythrocytes (globules rouges)

L'hématie ou érythrocyte (du grec *erythro* : rouge et *kutos* : cellule), plus communément appelé globule rouge (G.R.) est un élément figuré du sang dont le cytoplasme est riche en hémoglobine (Hb) et qui assure le transport des gaz respiratoires dont le dioxygène. Le G.R. normal se présente de profil comme un disque biconcave, de face comme un disque à centre plus clair. Le diamètre normal des G.R. de face varie de 6,7 à 7,7 microns (moyenne 7,2 microns). Leur volume est de 80 à 100 femtolitres ou microncubes. On trouve environ 30 pg d'hémoglobine par hématie.

Le nombre d'hématies est normalement de 5 (4,5 à 5,5) Tera/L chez l'homme adulte, 4,5 (3,9 à 5,0) Tera/L chez la femme adulte.

Les valeurs normales du taux d'hémoglobine circulant chez l'adulte sont, pour les hommes, comprises entre 130 et 170 g/L de sang et, pour les femmes entre

120 et 160 g/L de sang. L'anémie se définit par la diminution du taux d'Hb circulante en dessous des valeurs normales.

Le volume relatif des globules rouges ou hématocrite est le volume occupé par les hématies dans un volume donné de sang total. L'hématocrite moyen est d'environ 45 %, considéré comme normal entre 40 et 52 % pour un homme, 37 à 46 % pour une femme.

Le volume globulaire moyen (VGM) est de 80 à 100 femtoL. Inférieur à 80 il définit la microcytose, supérieur à 100 il définit la macrocytose. Chez le nouveau-né, la normale est entre 100 et 110.

La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) de la solution contenue dans l'hématie est de 320 à 360 g/L. En dessous de 320 g/L, on parle d'hypochromie.

Chez l'homme, la durée de vie des G.R. atteint 120 jours et près de 1 % des globules rouges sont remplacés quotidiennement. La fabrication d'hématies est appelée érythropoïèse. Chez l'adulte, les hématies sont produites dans la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétiques. Celles-ci vont commencer à se différencier, et vont former les progéniteurs (BFU-E, CFU-E). Au fur et à mesure de leur différenciation, les cellules plus matures (érythroblastes) vont se charger en hémoglobine, responsable de leur couleur rouge. Les érythroblastes les plus matures vont perdre leur noyau pour donner naissance au réticulocyte.

Le réticulocyte, dernier stade de la lignée érythroblastique, quitte la moelle osseuse et passe dans la circulation sanguine, pour devenir un globule rouge mûr. Le nombre normal de réticulocytes circulants est compris entre 80 et 100 Giga/L.

In utero, l'érythropoïèse a lieu tout au début, au niveau du sac vitellin, puis au niveau du foie. Au moment de la naissance, elle se situe déjà au niveau médullaire.

L'érythropoïèse est régulée par différents facteurs de croissance. L'érythropoïétine (EPO) va agir en stimulant les progéniteurs, surtout les CFU-E, et ainsi favoriser *in fine* la production de globules rouges.

Lignée mégacaryocytaire (< 1 % des cellules de la moelle)

Lignée cellulaire précurseur des plaquettes. Contrairement aux autres lignées, l'évolution se fait avec une augmentation de la taille des cellules (duplications chromosomiques sans divisions cytoplasmiques).

Mégacaryoblaste

Taille : 20 à 40 µm.

Forme : ovale ou polygonale.

Rapport N/P : 0,5 à 0,6.

Noyau : irrégulier, ovale ou trapézoïdal, parfois encoché, rarement central.

Chromatine : violacée, réticulée, mais formée de masses assez grossières. Renferme 2 à 4 nucléoles.

Cytoplasme : très basophile, homogène ou grumeleux.

Mégacaryocyte basophile

Taille : de grande taille, variable de 50 à 100 μm .

Noyau : très irrégulier, encoché replié sur lui-même.

Chromatine : épaisse et condensée en blocs violacés.

Cytoplasme : grumeleux et basophile, présente parfois une zone juxtanucléaire incolore ou rosée (correspondant au corps de Golgi), marqué à sa périphérie par de fines granulations azurophiles.

Mégacaryocyte granuleux

Taille : de grande taille, variable de 100 à 200 μm .

Noyau : très irrégulier, formé de lobes de taille inégale, repliés sur eux-mêmes et réunis par des ponts plus ou moins épais, donne parfois l'aspect d'être plurinucléé.

Chromatine : épaisse, violet foncé.

Cytoplasme : limites imprécises : présente une zone périphérique discrètement basophile, entourant un cytoplasme de teinte rosée parsemé de nombreuses granulations rouge vif ou rouge violacé.

Mégacaryocyte thrombocytoène

Taille : de grande taille, variable de 100 à 200 μm .

Noyau : très irrégulier, fréquemment fragmenté.

Chromatine : pycnotique.

Cytoplasme : incolore ou rosé, parsemé d'amas de granulations azurophiles (les futures plaquettes).

Le mégacaryocyte thrombocytoène émet des prolongements cytoplasmiques renfermant des amas de granulations ; ceux-ci s'insinuent dans les capillaires et sont emportés dans le courant sanguin où ils sont dissociés : chaque fragment constitue une plaquette.

Thrombocyte ou plaquette

Les plaquettes sont des éléments anucléés, de petite taille (les plus petites présentes dans le sang). La taille est variable de 2 à 5 μm , le contour est irrégulier, souvent vaguement étoilée (alors que dans la circulation, elles sont arrondies ou ovalaires). Le cytoplasme est homogène, incolore ou légèrement basophile (hyalomère), présentant une quinzaine de granulations azurophiles, rouge vif (chromomère), dispersées ou bien rassemblées au centre simulant un noyau. Le cytoplasme est très riche et on y retrouve :

– Des organites : mitochondries, lysosomes, cytosquelette ;

- Des granulations alpha : qui contiennent des facteurs de coagulation, du fibrinogène et des facteurs de croissance ;
- Des granulations denses : elles sont reliées à la membrane et à la surface de la cellule. Elles contiennent du calcium, de l'ADP (qui favorisent l'agrégation plaquettaire) et de la sérotonine (qui active la vasoconstriction).

Une numération normale des thrombocytes chez une personne saine est comprise entre 150 et 400 Giga/L de sang. En dessous de 150 Giga/L, on parle de thrombopénie. Au dessus de 400 Giga/L, on parle de thrombocytose.

La durée de vie normale des plaquettes en circulation est de 5 à 7 jours. La fabrication des plaquettes, ou thrombopoïèse, s'effectue au niveau de la moelle osseuse. Elle se répartit en plusieurs étapes, mettant tour à tour en scène des divisions et des différenciations cellulaires.

Comme toute cellule différenciée, les plaquettes dérivent d'une cellule souche appelée également totipotente. Puis celles-ci se différencient en cellules multipotentes. On observe alors une différenciation en CFU-GEMM (*Colony Forming Unit - Granulocyte-Erythroid-Makrophage-Megakaryocyte*) qui pourront également, à la suite de plusieurs différenciations, donner naissance aux érythrocytes ou encore aux macrophages.

Ces CFU-GEMM se différencient ensuite en précurseurs de chaque lignée, dont les CFU-MK (*Colony Forming Unit - MegaKaryocytic*), qui donneront les mégacaryoblastes. Après plusieurs divisions cellulaires (7 au total), on observe dans le cytoplasme, un noyau polyploïde. Le mégacaryocyte subit en effet plusieurs cycles de division cellulaire durant lesquels il réplique son ADN. Cependant, aucune n'étant menée à son terme, le noyau double sa quantité d'ADN à chaque division.

Ces fausses divisions appelées endomitoses achèvent la thrombopoïèse : les mégacaryoblastes vont devenir mégacaryocytes basophiles, puis granuleux et thrombocytogènes. La cellule mesure alors de 100 à 150 micromètres et le noyau comporte 114 fois la quantité normale d'ADN : ce dernier se condense avant d'être éliminé par caryopinocytose.

Dès lors, les proplaquettes (constituées de lambeaux de cytoplasme du mégacaryocyte thrombocytogène ; de 5 à 7 par mégacaryocyte) vont être libérées, et vont elles même littéralement exploser pour donner naissance à un millier de plaquettes chacune. Les plaquettes sont alors libérées dans le sang.

Les plaquettes jouent un rôle central dans l'hémostase primaire, en colmatant les brèches vasculaires par agrégation entre elles. Elles jouent aussi un rôle important dans la coagulation en fixant un complexe prothrombinase qui transforme la prothrombine en thrombine, la thrombine étant elle-même responsable de la dégradation du fibrinogène en fibrine.

Lignée lymphocytaire

Les lieux d'origine des lymphocytes comportent des organes lymphoïdes centraux (moelle osseuse, thymus) et des organes lymphoïdes périphériques (ganglions). Le lymphocyte n'est pas une fin de série, mais un élément qui, sous des influences diverses (immunogéniques notamment), peut se transformer en une cellule blastique ; cette dernière donnerait naissance à de nouveaux lymphocytes doués de propriétés particulières.

Lymphoblaste

Taille : 15 à 20 μm .

Forme : régulière.

Rapport N/P : 0,8 à 0,9.

Noyau : arrondi ou ovalaire, subcentral.

Chromatine : fine, donnant un aspect un peu flou et nuageux ; présence de 1 ou 2 nucléoles.

Cytoplasme : plus ou moins basophile. Absence de granulations.

Lymphocytes (10 %)

Voir p. XI.

Plasmocyte (1 %)

Issu du lymphocyte B par transformation blastique. Leur propriété de fabriquer et de sécréter les anticorps confère aux plasmocytes un rôle prédominant dans l'immunité humorale.

Taille : 12 à 15 μm .

Forme : ovalaire, ayant une extrémité plus large.

Rapport N/P : 0,3.

Noyau : ovalaire, repoussé à l'extrémité la moins large de la cellule ; son grand axe est perpendiculaire à celui de la cellule.

Chromatine : caractéristique, disposée en blocs grossiers à contours vaguement polygonaux ; aspect dit « en écaille de tortue ».

Cytoplasme : très basophile, bleu foncé presque violet. Près du noyau, il y a un archoplasme clair, incolore le plus souvent, en forme de croissant.

Lignée monocyttaire**Monocytes (2 %)**

Voir cellules du sang p. XI-XII.

**PRINCIPALES
MALADIES**
**Signes cliniques
et biologiques**

Maladie

Synonymie

ACANTHOCYTOSE CONSTITUTIONNELLE**ABÊTALIPOPROTÉINÉMIE (autosomique récessive)****Définition**

L'acanthocytose est une anomalie de forme des globules rouges (GR), qui apparaissent comme hérissés d'épines (en forme de feuilles d'acanthé) et deviennent plus rigides. Cet aspect anormal des GR s'observe au cours de différents états pathologiques autres que l'abêtalipoprotéinémie congénitale : cirrhose avec hypertension portale, sphérocytose héréditaire autosomique dominante avec acanthocytose, anémie palustre, phénotype McLeod...

Nous ne traiterons ici que l'abêtalipoprotéinémie congénitale : l'abêtalipoprotéinémie est une maladie autosomique récessive rare qui résulte du déficit complet en MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*), responsable de l'absence de sécrétion intestinale et hépatique des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B (apo B) dans le plasma. Cela explique l'hypocholestérolémie profonde et l'absence de détection dans le plasma de toute lipoprotéine riche en apo B. Le défaut d'absorption des graisses explique la malabsorption intestinale sévère et la déformation des globules rouges appelée acanthocytose. Le défaut d'absorption des vitamines liposolubles (A, E, K) fait la gravité de l'affection par ses complications neurologiques, dont une dégénérescence rétinienne pigmentaire, quand la carence n'est pas compensée. L'analyse de biopsies a montré que le foie et l'intestin présentent une surcharge lipidique intracellulaire, sous la forme d'une stéatose hépatique pouvant évoluer vers la cirrhose. Un aspect « neigeux » de la muqueuse duodénale est noté à l'endoscopie. Contrairement à l'hypobêtalipoprotéinémie homozygote, l'apolipoprotéine B est normalement fabriquée, mais le défaut d'emballage des lipides conduit à la dégradation des lipoprotéines avant même qu'elles n'atteignent la surface des cellules. Cette maladie très rare a été rapportée dans divers points du globe.

Signes cliniques

- Troubles digestifs dès les premiers mois de la vie à l'origine d'une malnutrition.
- Apparition, chez le nourrisson, d'une diarrhée chronique (se répétant dans le temps), de nature grasseuse.

On constate un météorisme (présence de gaz) abdominal. L'examen montre des altérations des nerfs qui se traduisent par une ataxie (incoordination des mouvements sans atteinte de la force musculaire due à une atteinte du système nerveux central). On constate également une difficulté de la station debout et de la marche. Ces troubles apparaissent avant l'âge de 5 ans et sont

aggravés par la carence en vitamines E. Il existe également des anomalies oculaires (inflammation de la rétine : la rétinite entre autres) à l'origine d'une baisse de l'acuité visuelle. Anémie et ictère possibles.

Signes biologiques

- Anomalie des globules rouges : ils sont fragiles et se présentent sous une forme en oursins (acanthocytose congénitale). Il peut y avoir une anémie, normocytaire, normochrome, régénérative, dont l'intensité varie en fonction du degré d'hémolyse (qui est essentiellement intrasplénique). Dans ce cas, une augmentation de la bilirubinémie peut être observée.
- Absence de bêtalipoprotéines dans le sang.
- Absence des vitamines A et E qui sont habituellement transportées par les bêtalipoprotéines.
- La quantité de lipides et plus spécifiquement de cholestérol, ainsi que celle des phospholipides est basse.
- Une autre variété de lipides, les chylomicrons, sont absents dans le sang.

Traitement

Celui-ci doit être institué et surveillé dans des services hospitaliers spécialisés en diététique infantile. Ce traitement comporte, entre autres, un régime pauvre en lipides et enrichi en triglycérides (variété de graisse) à chaîne moyenne. Des quantités importantes en vitamines A et E sont également administrées.



Photos

Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie constitutionnelle

Hématies	☒ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☒ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☒ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☐ N	☒ A	☐ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☐ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☐ D	Bilirubine libre	☒ N	☒ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☒ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

acanthocytes
fer sérique

Examens en diminution

bêta lipoprotéines
phospholipides
cholestérol total
lipides totaux
vitamine A
vitamine E
apolipoprotéine B

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie

Synonymie

AGRANULOCYTOSES IATROGÈNES

AGRANULOCYTOSES MÉDICAMENTEUSES

Définition

Agranulocytose : polynucléaires neutrophiles $< 0,5$ G/L.

Une agranulocytose fébrile, iatrogène ou non, est une urgence médicale. Les agranulocytoses d'origine médicamenteuse apparaissent le plus souvent de façon brutale et elles sont isolées à l'hémogramme.

Mécanismes

Les agranulocytoses médicamenteuses relèvent de deux mécanismes possibles sans qu'un mécanisme puisse toujours être clair pour un médicament donné ou qu'un même médicament induise systématiquement le même effet.

Mécanisme immunoallergique

Conflit Ag-Ac (Ag = médicament) : lors de la première prise, dépôt au niveau de la membrane des polynucléaires (PN) d'un complexe Ag-Ac qui provoque la lyse cellulaire lors de seconde prise. Destruction d'abord des PN. Peut remonter aux cellules plus jeunes de la lignée granulocytaire.

Ex. : noramidopyrine, sulfamides.

Mécanisme toxique

Atteinte médullaire, phase d'agranulocytose après plusieurs semaines et fortes doses (ex. : quinine, phénylbutazone-phénothiazines).

En fait les deux mécanismes sont souvent imbriqués.

Signes cliniques

La **fièvre** au-delà de $39-40^{\circ}\text{C}$ apparaît brutalement, dans un contexte d'altération de l'état général avec un examen clinique pauvre mettant parfois en évidence une **angine nécrotique**.

La brutalité du tableau et la dissociation entre état clinique altéré et pauvreté des signes cliniques impliquent la réalisation d'un hémogramme qui mettra sur la voie du diagnostic.

Au maximum, il existe un tableau de **choc septique**.

L'interrogatoire relève toutes les prises médicamenteuses dans les trois semaines précédentes ainsi que les hémogrammes antérieurs.

On s'assure de l'absence d'antécédent hématologique.

• **Évolution** : mortalité environ 10 %

Signes biologiques

Il existe une agranulocytose pure et isolée (sans anémie et sans thrombopénie), les monocytes sont en général normaux, il n'existe pas de cellules anormales circulantes.

Le myélogramme fait le diagnostic d'agranulocytose de nature toxique ou iatrogène : la moelle est de richesse normale, mais la lignée granuleuse est amputée de ses éléments matures (polynucléaires, myélocytes) à un niveau variable, réalisant un aspect de pseudo-blocage de maturation. Il n'y a pas d'anomalies des autres lignées.

Le myélogramme élimine également une hémopathie révélée par un épisode d'agranulocytose (leucémie aiguë, voire aplasie médullaire).

Traitement

- Suppression de la cause.
- Antibiothérapie, chambre stérile.
- Transfusion de concentrés leucocytaires.
- Facteurs de croissance hématopoïétiques : G-CSF.

Évolution

- Mortalité : environ 10 %.
- En l'absence de complications, guérison en 5-20 jours. D'abord monocytose sanguine, puis myélémie et hyperleucocytose.



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☒ N	☐ A	☐ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☒ N	☐ A	☐ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☒ N	☐ A	☐ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☐ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

anticorps antileucocytaires

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

Absence totale de la lignée granuleuse où blocage de maturation à un stade précoce ; lymphoplasmocytose.

Le myélogramme fait le diagnostic d'agranulocytose de nature toxique ou iatrogène : la moelle est de richesse normale, mais la lignée granuleuse est amputée de ses éléments matures (polynucléaires, myélocytes) à un niveau variable, réalisant un aspect de pseudo-blocage de maturation. Il n'y a pas d'anomalies des autres lignées.

Le myélogramme élimine également une hémopathie révélée par un épisode d'agranulocytose (leucémie aiguë, voire aplasie médullaire).

Maladie

Synonymie

ANÉMIE DE BLACKFAN-DIAMOND

MALADIE DE BLACKFAN-DIAMOND

Définition

La maladie de Blackfan-Diamond se caractérise par une anémie arégénérative avec une érythroblastopénie. L'incidence de la maladie est estimée en France à 7,3 cas par million de naissances d'enfants vivants. L'anémie est découverte précocement dans la vie, le plus souvent avant l'âge de 2 ans. La pâleur, la dyspnée, s'exprimant surtout au cours des biberons ou des tétées, sont les principaux signes d'alerte. La pâleur est isolée, sans organomégalie, et sans signes pouvant évoquer l'atteinte des autres lignées hématopoïétiques.

Étiologie

L'anémie de Blackfan-Diamond est une maladie constitutionnelle. Il a été montré récemment que dans 25 % des cas, elle était liée à une mutation d'un gène situé sur le chromosome 19 en 19q13.3 et codant pour une protéine ribosomique, la RPS19. Si un sujet présente cette mutation, tous les autres membres de sa famille aussi. On peut également trouver une mutation chez des individus apparemment sains d'une famille où existe un sujet atteint porteur de la mutation : l'expression de la mutation peut donc se limiter à des signes biologiques tels qu'une macrocytose et/ou une augmentation de l'adénosine-déaminase érythrocytaire. L'identification des mutations du gène de la RPS19 se fait par séquençage dans quelques laboratoires européens et américains.

Signes cliniques

L'anémie est rarement découverte à la naissance ou dans les premiers jours de la vie, elle va s'installer progressivement en quelques semaines : moins de 10 % des cas sont révélés à la naissance mais 90 % des cas le sont avant l'âge de 3 mois ; l'érythropoïèse fœtale est donc le plus souvent préservée et l'érythroblastopénie n'existe probablement pas *in utero*. **La pâleur, la dyspnée**, s'exprimant surtout au cours des biberons ou des tétées, et **l'hypotonie** sont les principaux signes d'alerte, souvent longtemps méconnus car ils sont d'installation insidieuse. La pâleur est isolée, sans organomégalie et sans signes pouvant évoquer l'atteinte des autres lignées hématopoïétiques (signes hémorragiques, infections). Le diagnostic repose sur un ensemble de signes cliniques et biologiques. Il sera souvent conforté par les deux notions décrites ci-dessous. Toutefois, l'absence de ces deux notions ne permet pas d'écarter le diagnostic. En **ce qui concerne la notion d'antécédents familiaux de Blackfan-Diamond**, dans 10 à 20 % des cas, l'un des deux parents est atteint. La maladie, transmise sur le mode dominant, peut concerner un ou plusieurs

membres de la fratrie. Plus rarement, une consanguinité des parents évoque une transmission récessive. Dans les familles où la maladie semble ne concerner qu'un individu, il est parfois possible de trouver chez l'un des membres la notion d'anémie modérée ou transitoire dans l'enfance ou pendant une grossesse, et/ou des anomalies biologiques sans retentissement clinique.

Signes biologiques

Macrocytose sans cause carencielle ou toxique ; augmentation modérée de l'hémoglobine F ; **augmentation de l'adénosine-déaminase érythrocytaire.**

Traitement

Les deux armes thérapeutiques essentielles sont les transfusions et la corticothérapie. Il est rare qu'un enfant atteint de la maladie de Blackfan-Diamond ne reçoive pas une ou deux transfusions lors du diagnostic initial d'anémie et/ou pendant le premier bilan étiologique. L'histoire naturelle de la maladie est ensuite celle d'une anémie récidivante, rendant l'enfant dépendant des transfusions régulières. Cependant, 50 à 60 % des patients vont répondre à la corticothérapie et, sous ce traitement au long cours, accéder à une indépendance transfusionnelle. L'avenir des malades corticosensibles va dépendre :

- de la dose nécessaire : on estime qu'au-delà de 0,5 mg/kg/j de prednisone, le traitement doit être abandonné au profit des transfusions régulières en raison des effets secondaires de la corticothérapie prolongée ;
- de la stabilité de la réponse au traitement : chez de nombreux malades, la dose minimale nécessaire va diminuer avec les années pour atteindre un seuil très bas (de l'ordre de 5 à 20 mg/j pour un adulte), un arrêt complet du traitement peut même devenir possible. Chez d'autres, au contraire, le seuil va augmenter et parfois même une cortico-résistance va s'installer. En raison de l'incidence de la corticothérapie prolongée sur la croissance, certaines équipes préconisent, en cas de retard statural important, l'arrêt provisoire de la corticothérapie et le recours transitoire à des transfusions régulières permettant ainsi un « rattrapage » de croissance. L'avenir des malades cortico-résistants va dépendre ;
- des complications iatrogènes liées aux transfusions répétées : la surcharge en fer est inéluctable et cela doit conduire à temps à une chélation régulière par la déféroxamine. La transmission transfusionnelle d'agents infectieux est toujours possible. L'hépatite C peut aggraver les conséquences hépatiques de la surcharge en fer. Tous les sujets, qu'ils soient ou non dépendants des transfusions, doivent être vaccinés contre l'hépatite B ;
- de la permanence de la dépendance transfusionnelle : certains malades peuvent devenir secondairement cortico-sensibles (voire indépendants de tout traitement). Cette éventualité implique que toute décision thérapeutique majeure, en particulier une greffe de moelle, soit précédée d'une nouvelle tentative de corticothérapie.

Modalité de la corticothérapie initiale

Elle est en général proposée dès le diagnostic posé, à la dose de 2 mg/kg/j en une ou deux prises sous forme de prednisone. On distingue 4 sortes de réponses :

- réponse réticulocytaire et installation d’une indépendance transfusionnelle ;
- réponse réticulocytaire et élargissement des intervalles transfusionnels ;
- réponse réticulocytaire isolée sans conséquence sur les besoins transfusionnels ;
- absence de réponse.

Pour les malades dont la réponse est de type 3 ou 4, la corticothérapie doit être arrêtée rapidement et complètement, puis tentée de nouveau tous les 2 ou 3 ans par périodes courtes pour juger de la survenue ou non d’une réponse réticulocytaire en 15 jours. Pour les malades dont la réponse est de type 2, il faut trouver un équilibre entre la dose de corticothérapie et l’espace-ment transfusionnel en évitant les solutions qui conduisent à l’addition des effets iatrogènes des deux traitements. Pour les malades dont la réponse est de type 1, il faut diminuer la corticothérapie et rechercher empiriquement, en suivant le taux d’hémoglobine et le nombre de réticulocytes, la dose minimale efficace. Si celle-ci est supérieure ou égale à 0,5 mg/kg/j, les malades sont pris en charge comme les types 3 ou 4.

Autres traitements

Le seul traitement radical de la maladie de Blackfan-Diamond est actuellement la greffe de moelle allogénique. Elle ne saurait être proposée que chez un sujet cortico-résistant régulièrement transfusé. Il semble raisonnable, dans la plupart des cas, de n’envisager comme donneurs que des frères ou sœurs haplo-identiques et d’exclure les donneurs non apparentés. L’âge auquel doit être posée l’indication de la greffe pose un problème non résolu en raison, d’une part, de la possibilité de rémission spontanée ou d’apparition secondaire de sensibilité aux corticoïdes et, de l’autre, du meilleur pronostic des greffes précoces chez des enfants encore peu transfusés. Il s’agit cependant d’un traitement qui comporte un risque vital pour une maladie non maligne dont le pronostic peut être modifié dans la décennie à venir par les avancées dans la connaissance de la physiopathologie. Cette décision est prise au cas par cas. Certains traitements de la maladie de Blackfan-Diamond ont pu donner des résultats intéressants chez quelques malades dans le cadre d’études cliniques : l’interleukine 3 a permis, chez environ 10 % des malades, d’induire une indépendance thérapeutique de longue durée. Cette substance n’est pas disponible actuellement. De très hautes doses de corticothérapie ont été proposées par deux équipes, mais ces traitements semblent rarement efficaces et sont sûrement dangereux. Les résultats des traitements immunomodulateurs tels que : ciclosporine, sérum antilymphocytaire, immunoglobuline

intraveineuse sont très inconstants et, pour beaucoup de cas publiés, il est difficile *a posteriori* de savoir s'il s'agit de malades de Blackfan-Diamond authentiques. Finalement, le métoclopramide semblerait avoir une efficacité sur l'anémie de Blackfan-Diamond. Une évaluation précise de cette possibilité sera entreprise incessamment.



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

	★ ★ ★ ★ ★	maladie constitutionnelle		
Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	
V.G.M.	☐ N	☒ A	☐ D	
C.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	
Plaquettes	☒ N	☐ A	☐ D	
Leucocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☐ D	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A	☐ D	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Lympho hyperbaso	absence			
Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Myélocytes				absence
Myéloblastes				absence
Érythroblastes				présence
Lymphoblastes				absence
Blastes				absence
Plasmocytes				absence
Hb anormale				présence
Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D	
Bilirubine libre	☒ N	☐ A		
L.D.H.	☒ N	☐ A		
Protéines totales	☒ N	☐ A		

Examens en augmentation

hémoglobine foétale (HbF)
adénosine déaminase érythrocytaire

Autres milieux biologiques

Myélogramme :
érythroblastes : diminués.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie**Synonymie****ANÉMIES HÉMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES****AHAI****Définition**

Hyperhémolyse (raccourcissement de la durée de vie des globules rouges inférieure à 120 jours) par fixation d'un anticorps sur les hématies, entraînant leur destruction et dépassant les capacités de régénération médullaire.

Les anémies hémolytiques auto-immunes sont un groupe d'anémies hémolytiques particulier en ce sens qu'elles peuvent décompenser rapidement de façon imprévisible et témoigner d'une affection générale grave qui fait alors le pronostic.

Physiopathologie

L'apparition des autoanticorps traduit la rupture de tolérance immunitaire à l'égard des propres antigènes de l'individu. Ils sont habituellement dirigés contre les systèmes antigéniques des groupes sanguins, et sont dits chauds ou froids selon que leur température optimale d'activité *in vitro* se situe à 37 ou 4 °C.

Les autoanticorps le plus souvent rencontrés sont les immunoglobulines G chaudes, les immunoglobulines M froides, voire des immunoglobulines G biphasiques (fixant à froid et hémolisant à chaud).

L'hémolyse est principalement intratissulaire (ou encore extravasculaire), c'est-à-dire qu'elle a lieu prioritairement dans le système réticulo-endothélial (moelle osseuse et surtout foie et rate). En cas d'hémolyse intense, l'hémolyse devient aussi intravasculaire avec fixation à l'haptoglobine.

Quand toute l'haptoglobine est consommée, l'hémoglobine passe dans le plasma (hémoglobulinémie) et les urines (hémoglobininurie).

L'hémosidérinurie correspond à la desquamation retardée des cellules rénales chargées d'hémosidérine.

La mise en évidence des autoanticorps fixés sur les globules rouges est faite selon trois procédés :

- le test de Coombs direct affirme la fixation, et permet de définir la nature de l'anticorps et la présence ou non de complément (C3d en particulier, qui est la fraction activée du C3). Il est effectué simultanément à 37 et 4 °C ;
- l'élution de l'anticorps détache les anticorps de la surface érythrocytaire par la chaleur, et permet donc la confirmation de la présence d'anticorps et l'étude de leur spécificité antigénique (détermination de la cible antigénique). En pratique, l'éluat est mis en présence des hématies du patient, et de deux panels d'hématies-tests : le panel Rhésus est mis à 37 °C, le panel ABO/li à 4 °C ;

– le test de Coombs indirect permet l'étude des anticorps à l'état libre dans le sérum. Les techniques utilisées sont les mêmes que celles pratiquées sur l'éluat.

Un test de Coombs positif ne signifie pas que les anticorps fixés soient des autoanticorps. Il peut être positif en l'absence de toute hémolyse.

Signes cliniques

Signes typiques

Anémie hémolytique auto-immune à agglutinines chaudes (80 % des anémies hémolytiques auto-immunes) de constitution progressive.

L'incidence connaît 2 pics (avant 10 ans et après 50 ans) avec une nette prédominance féminine. L'incidence annuelle est de 1/80 000.

a) Signes fonctionnels

Le plus souvent, l'anémie hémolytique se révèle par un **syndrome anémique** aigu ou non que nous ne détaillerons pas. La recherche d'un facteur déclenchant est essentielle : épisode infectieux, traumatisme dont une intervention chirurgicale, grossesse, chimio- ou radiothérapie pour un lymphome.

b) Signes généraux

L'altération de l'état général est variable, dépendante du degré d'anémie et de l'étiologie (asthénie, fébricule).

c) Signes physiques : variables

L'examen est parfois entièrement négatif.

Le plus souvent, on retrouve la triade **ictère/pâleur (20 %)/splénomégalie (50 %) ± hépatomégalie**. L'ictère contraste avec des selles normalement colorées.

Les signes de la maladie causale peuvent prédominer. L'association de la symptomatologie à des manifestations vasomotrices provoquées par le froid (Raynaud, **acrocyanose, urticaire**) est en faveur d'une immunoglobuline G froide.

Signes atypiques : formes cliniquement muettes

Il s'agit alors d'une découverte le plus souvent biologique attendue ou non dans un cadre pathologique précis : anémie, macrocytose, hyperréticulocytose, hyperbilirubinémie, baisse de l'haptoglobine... isolées. La difficulté du groupage érythrocytaire est une circonstance de découverte classique.

Due à une complication : crise hémolytique aiguë, reflet d'une déglobulisation massive

Le tableau associe :

- **douleurs abdominales et « coup de barre » lombaire ;**
- urines « porto » ;
- **asthénie** intense ;

- **pâleur intense avec polypnée et tachycardie ;**
- **fièvre élevée.**

Les **vomissements** fréquents peuvent orienter vers une affection chirurgicale : l'examen abdominal est normal. Le subictère conjonctival et la coloration des urines doivent alors attirer l'attention.

Une cyanose traduit la stase vasculaire par autoagglutination des globules rouges.

Les principaux risques sont l'insuffisance rénale aiguë oligoanurique par dépôt tubulaire de myoglobine et la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Causes rares

- Insuffisance coronarienne ou cardiaque.
- Phlébite des membres inférieurs.
- Lithiase vésiculaire volontiers silencieuse.
- Fièvre inexpliquée.

Signes biologiques

Signes hématologiques : signes de régénération

La profondeur de l'anémie est variable (anémie hémolytique compensée), mais en tout cas normochrome, normocytaire ou macrocytaire du fait de la réticulocytose. Celle-ci est le plus souvent élevée, mais peut aussi être normale. Il est possible d'observer un petit nombre de sphérocytes dans les anémies hémolytiques auto-immunes.

La leucocytose est élevée avec parfois une myélémie dite d'accompagnement.

Les plaquettes sont normales.

NB. Parfois, on peut observer une autoagglutination spontanée dès le prélèvement.

Le myélogramme est inutile : il montrerait une importante érythroblastose.

Affirmation de l'anémie hémolytique

Les signes de destruction sont :

- augmentation de la bilirubine libre ;
- diminution de l'haptoglobine (sa remontée est un excellent marqueur de l'arrêt de l'hémolyse) ;
- augmentation des lactodéhydrogénases (LDH) ;
- hémoglobinémie, hémoglobininurie ;
- augmentation de l'urobilinoline urinaire et du stercobilinogène fécal, en pratique jamais dosés.

A

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

W

X

Y

Z

Étude immunologique

Le test de Coombs direct est positif et individualise 4 situations :

- présence isolée d'une immunoglobuline ;
- présence simultanée d'une immunoglobuline et de complément ;
- présence isolée de complément ;
- absence de protéine décelable à la surface des globules rouges (anémie hémolytique auto-immune à test de Coombs négatif).

Traitement

But

Faire régresser le mécanisme immunologique de l'anémie hémolytique auto-immune.

Moyens

Le traitement symptomatique est fondé sur les transfusions de globules rouges et les échanges plasmatiques quand ils sont indiqués.

Les moyens du traitement étiologique sont la corticothérapie, l'utilisation d'autres immunosuppresseurs et, enfin, la splénectomie. Le danazol et l'immunoglobulinothérapie sont des appoints intéressants dont il faut définir la place.

Indications et résultats

Les transfusions doivent être limitées au maximum, c'est-à-dire aux anémies hémolytiques particulièrement sévères où mal tolérées. En effet, leur efficacité est limitée par le mécanisme même de l'anémie, et le développement d'anticorps irréguliers peut compromettre les transfusions ultérieures. Les échanges plasmatiques sont réservés aux hémolyses très sévères.

Les indications du traitement étiologique diffèrent selon le contexte étiologique :

- l'évolution spontanément favorable en quelques semaines des anémies hémolytiques auto-immunes mycoplasmaïques ou virales plaide pour l'abstention thérapeutique. Une corticothérapie peut être prescrite en sachant que son efficacité est aléatoire ;
- dans le lupus érythémateux disséminé, la corticothérapie à forte dose (1 à 2 mg/kg/j) est souvent rendue nécessaire par une autre localisation de la maladie ;
- dans les lymphomes malins non hodgkiniens, l'hémolyse est importante et peu influencée par la chimiothérapie ;
- dans la leucémie lymphoïde chronique, un test de Coombs positif peut être le seul témoin de l'affection. La corticothérapie expose aux complications infectieuses. La splénectomie peut être envisagée.

(suite p. 22)



CD-ROM

Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	présence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☒ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☐ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☒ A	☐ D	Bilirubine libre	☐ N	☒ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☐ N	☒ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

hémoglobine libre plasmatique
coombs indirect +
coombs direct +
autoanticorps anti-érythrocytaires
sphérocytes
complément
fer sérique

Examens en diminution

haptoglobine

Autres milieux biologiques

Urines :

couleur « porto » : hémoglobinurie et hémosidérinurie et augmentation de l'urobiline.

Selles :

augmentation du stercobilinogène fécal (non dosé en pratique).

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Les anémies hémolytiques auto-immunes idiopathiques à immunoglobuline G chaudes relèvent de corticothérapie à fortes doses poursuivie jusqu'au contrôle total de l'hémolyse qui prend en moyenne 3 à 4 semaines, mais dont le début est observé après la première semaine. Le test de Coombs se négative plus lentement.

Des doses supérieures sont préconisées en cas d'hémolyse aiguë mettant en jeu le pronostic vital. Elle est ensuite très progressivement diminuer. Une dose d'entretien définit la corticodépendance.

L'indication de splénectomie est décidée après avoir fait la preuve du siège splénique prédominant de l'hémolyse. Son échec fait retenter une corticothérapie ou entreprendre un traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide+++, azathioprine, cyclosporine), parfois efficace.

L'efficacité de la corticothérapie est complète dans 20 à 30 % des cas, nulle dans 15 à 20 % des cas. La splénectomie est efficace dans plus de 60 % des cas. Dans la maladie des agglutinines froides, la corticothérapie est inefficace sauf lors des poussées, et la splénectomie n'a pratiquement aucune indication. L'abstention thérapeutique est la règle avec prescription préventive d'acide folique et le conseil de séjour en région chaude pendant l'hiver.

Maladie

Synonymie

ANÉMIES INFLAMMATOIRES

Définition

Ce sont des anémies qui sont assez souvent normocytaires. Elles sont rencontrées au cours de maladies inflammatoires ou de néoplasies.

Signes cliniques

Signes communs à toutes les anémies plus signes spécifiques de l'affection : **pâleur, asthénie, dyspnée...**

Signes biologiques*Hémogramme*

- Anémie modérée, normo- ou microcytaire, normo- ou hypochrome.
- Réticulocytes normaux ou diminués.
- Leucocytes et plaquettes normaux ou augmentés.

Myélogramme

- Inutile, sauf cas exceptionnel. S'il est réalisé, il retrouve une surcharge des cellules macrophagiques en hémosidérine et une absence de sidéroblastes (coloration de Perls).

Biochimie

- Fer sérique diminué, CTF (capacité totale de fixation du fer par la transferrine) normale ou diminuée, ferritine augmentée.
- Signes d'inflammation : fibrinogène augmenté, haptoglobine augmentée, vitesse de sédimentation (VS) accélérée.

Traitement

Le but du traitement est double : il est plus souvent étiologique et susceptible de faire régresser l'anémie, et éventuellement symptomatique. Les traitements étiologiques ne seront pas abordés.

Les transfusions ne sont nécessaires qu'en cas de pathologie cardiovasculaire sous-jacente risquant de décompenser, ou chez le sujet très âgé.

L'érythropoïétine recombinante commence à avoir quelques indications en dehors de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique : affections cancéreuses, polyarthrite rhumatoïde, et Sida principalement. Dans cette dernière indication, l'indication est portée devant une érythropoïétinémie < 500 mU/mL, à la dose de 100 UI/kg, 3 fois/semaine, le tout avec une bonne tolérance et une amélioration de l'hématocrite de 4 à 6 points.

Rappelons la nécessité du traitement par fer ferreux dans les cas douteux où une carence martiale peut se surajouter à une anémie inflammatoire.



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☒ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☒ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☒ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☒ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☒ A	☐ D	Hh anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Ferritine	☐ N	☒ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☒ A	☐ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

vitesse de sédimentation (VS)
CRP (C-réactive protéine)
haptoglobine
fibrinogène

Examens en diminution

fer sérique
sidérophiline (transferrine)
transferrine (sidérophiline)
capacité totale de fixation
de la sidérophiline (CTF)

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

- inutile, sauf cas exceptionnel ;
- s'il est fait malgré tout, on retrouve une surcharge des cellules macrophagiques en hémossidérine et une absence de sidéroblastes (coloration de Perls).

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie

Synonymie

ANÉMIES MACROCYTAIRES NORMOCHROMES

Définition

Diminution de l'hémoglobine (homme : < 130 g/L ; femme : < 120 g/L) avec volume globulaire moyen (VGM) > 100 fl.

La macrocytose des GR est liée dans la majorité des cas à un défaut de division cellulaire des précurseurs érythroblastiques. Cette anomalie est soit le fait de dysfonctionnements complexes : dyshématopoïèse ou dysmétabolisme, soit le fait d'une carence en vitamine B₁₂ ou en folates.

Les anémies mégalo-blastiques sont liées à une carence en vitamine B₁₂ ou en folates, responsables d'un défaut de synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), lui-même responsable d'une diminution des mitoses, de la prolongation du cycle cellulaire et de la destruction intramédullaire des érythroblastes : la grande taille est liée au maintien des capacités de synthèse de l'acide ribonucléique (ARN) et des protéines. Ces érythroblastes ont un aspect caractéristique dans la moelle qui les requalifie en mégalo-blastes.

Signes cliniques

Circonstances de découverte

- Le plus souvent **syndrome anémique** de sévérité variable, souvent bien toléré paradoxalement par rapport à la profondeur de l'anémie. Le sujet est **pâle** et souvent subictérique.
- Troubles digestifs :
 - soit liés à une affection digestive connue et souvent causale : résection gastro-intestinale : syndrome clinique de malabsorption, **cirrhose du foie**... ;
 - soit directement liés à une carence vitaminique surtout par la **vitamine B₁₂ : glossite de Hunter, dyspepsie, diarrhée.**
- Syndrome de malnutrition clinique.
- **Symptômes neurologiques** (syndrome neuro-anémique) : trouble de la sensibilité profonde, syndrome pyramidal, troubles psychiques...
- Elle est assez souvent découverte par un hémogramme systématique.

Signes biologiques

L'hémogramme est toujours pathologique. Les anomalies sont minimales au départ et progressives dans le temps, en l'absence de traitement.

- Forme majeure.
- Forme modérée.
- Forme mineure.

Pancytopenie avec :

- anémie sévère : hémoglobine (Hb) < 80 g/L jusqu'à 30 g/L ;
- franchement macrocytaire > 120 fl ;
- arégénérative : réticulocytes < 100 g/L ;
- leuconeutropénie : 1 à 1,5 g/L et thrombopénie : 50 à 120 g/L rarement plus importantes ;
- anisocytose : IDE > 15 ;
- Hb entre 80 et 120 g/L ;
- VGM > 105 fl ;
- neutropénie ou thrombopénie limites ou absentes ;
- simple macrocytose sans anémie ;
- anisocytose > 15 : IDE toujours augmenté = symptôme précoce.

Devant un tel tableau, 2 démarches diagnostiques essentielles et sont préalables à tout traitement y compris par transfusions (en urgence).

Myélogramme

- Moelle riche - moelle bleue (richesse en ARN).
- Mégalo blastose (érythroblastes géants, asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique).
- Gigantisme myélocytaire - mégacaryocytes multilobés.
- Ces signes disparaissent en quelques heures après substitution vitaminique.

Dosages vitaminiques

- Cobalamines sériques (N : 200 à 500 ng/L)
- Folates sériques (N 5 à 12 µg/L)
- Folates érythrocytaires (N > 200 µg/L)
- Autres examens souvent perturbés : augmentation de la bilirubine libre (témoin d'une hémolyse médullaire), diminution de l'haptoglobine plasmatique.

Principales causes d'anémies mégalo blastiques

Dans la grande majorité des cas, une anémie macrocytaire est due à une carence vitaminique. Il faut cependant connaître les circonstances d'apparition.

Carence d'apports

La démarche fondée sur l'interrogatoire est simple. Il faut évaluer les apports alimentaires quantitatifs et surtout qualitatifs, et rechercher un alcoolisme chronique (déficit en folates). Un régime végétarien strict s'accompagne d'un déficit en vitamine B₁₂.

Utilisation ou pertes excessives

Elles intéressent surtout les folates. La grossesse, la prématurité et l'adolescence sont des situations physiologiques de consommation de folates. Les anémies hémolytiques, les néoplasies et les dermatoses exfoliatives représentent les circonstances pathologiques. Enfin, l'hémodialyse et les longs séjours

en réanimation sont les cas iatrogènes. Une thrombopénie brutale peut se voir au cours des infections sévères.

Malabsorptions

Carence en folates

Il faut faire une étude fonctionnelle de l'absorption par un test de charge en folates et surtout une biopsie jéjunale. Les pathologies ayant un siège jéjunal proximal peuvent être responsables d'une malabsorption : maladie coéliqua, sprue tropicale, lymphome, sclérodermie, résection jéjunale... La sulfasalazine (salazopyrine) entraîne une malabsorption iatrogène.

Carences en vitamine B₁₂

Ici, la malabsorption peut être d'origine gastrique ou iléale, du fait de l'intervention nécessaire du facteur intrinsèque. Le test de Shilling avec ou sans facteur intrinsèque est un test de débrouillage et permet de savoir si le facteur intrinsèque est à l'origine de la malabsorption ou pas.

- Les gastrectomies partielles ou totales, le déficit congénital en facteur intrinsèque ou la présence de facteur intrinsèque inactif sont des étiologies facilement reconnues dans leur contexte.
- En revanche, la recherche d'une anémie de Biermer obéit à une succession d'examens. Il s'agit d'une gastrite atrophique auto-immune s'accompagnant d'une achlorhydrie histaminorésistante et d'une absence de production de facteur intrinsèque. Elle prédomine chez le sujet âgé, mais peut aussi se voir à tout âge.

L'association à d'autres maladies auto-immunes doit attirer l'attention. Un tubage gastrique avec dosage de la chlorhydrie et du débit de facteur intrinsèque est pratiqué en premier lieu. Le dosage d'anticorps antifacteur intrinsèque (peu sensible, mais spécifique) et anticellules pariétales (sensible mais peu spécifique) est fait dans le même temps ; on y associe la recherche d'autres anticorps (anticorps antithyroïdiens, **anti-neutrophil cytoplasmic antibodies** [ANCA]...). Enfin, le diagnostic est donné par la fibroscopie haute avec biopsie.

- Les affections iléales (maladie de Crohn, maladie coéliqua, résection iléale), les pullulations microbiennes et parasitaires iléales (bothriocéphale) sont à l'origine de malabsorption de vitamine B₁₂. La colchicine et la néomycine sont les causes iatrogènes.

Anomalies congénitales responsables d'un défaut de transport ou d'utilisation intracellulaire

Enfin, de nombreuses maladies congénitales entraînent un défaut de transport en dehors du Biermer (anomalie ou absence de facteur intrinsèque se différenciant du Biermer par une chlorhydrie normale, déficit en transcobalamines II ou I, anomalie du *folate binding protein*), ou de son utilisation intracellulaire (défaut de synthèse des formes actives intracellulaires de la cobalamine, déficit en enzymes du métabolisme des folates).

Elles sont rares et sont dépistées tôt dans la vie. Leur mise en évidence passe par les dosages enzymatiques et la mesure de la biosynthèse des formes actives sur cultures de fibroblastes, ou de trophoblastes en cas de diagnostic anténatal.

Citons le blocage de la dihydrofolate réductase par le méthotrexate.

Maladie de Biermer (*cf. fiche correspondante*)

Anémie mégaloblastique

Typique par carence en B₁₂ chez le sujet âgé avec symptômes hématologiques digestifs et neurologiques :

- dans les cas tronqués, hypersegmentation des polynucléaires neutrophiles ;
- notion d'un traitement préalable.

Maladie de l'estomac

- gastrite atrophique (fibroscopie).
- achlorhydrie résistante à l'histamine et à la pentagastrine
- absence de sécrétion du facteur intrinsèque

Malabsorption spécifique et définitive de la vitamine B₁₂

Test de Schilling pathologique corrigé par le facteur intrinsèque (FI) (l'absence de sécrétion du FI peut dispenser du test de Schilling).

Maladie auto-immune

- Auto-Ac spécifiques : antifacteur intrinsèque.
- Auto-Ac associés : antithyroglobuline-antinucléaires, etc.

État précancéreux (20 % des cas)

Cancer gastrique surveillance régulière par fibroscopie.

Traitement

- Dans la maladie de Biermer : une injection intramusculaire, de 1 000 µg/semaine, d'hydroxocobalamines, pendant 2 mois. Par la suite, une injection mensuelle ou même trimestrielle est suffisante.

Ce traitement doit réparer l'anémie et reconstituer les réserves. Il doit être administré par voie parentérale. Il doit entraîner, entre le 4^e et 7^e jour, une « crise réticulocytaire » (réticulocytes : 400 à 500 G/L). L'hémogramme se normalise en 2 mois environ. Les symptômes qui vont disparaître sont :

- les troubles digestifs (glossite de Hunter) ;
- les troubles hématologiques ;
- plus lentement les troubles neurologiques.

Persisteront définitivement :

- une atrophie gastrique avec absence de sécrétion acide et facteur I, donc le test de Schilling restera pathologique ;
- des stigmates d'auto-immunité.
- La maladie de Biermer impose un traitement à vie par la vitamine B₁₂ et une surveillance gastrique (fibroscopie) tous les 3 à 4 ans. (suite p. 32)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☐ N	☒ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☐ N	☒ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☒ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

mégaloctes
macrocytes
fer sérique

Examens en diminution

vitamine B12
folate

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

moelle riche : moelle bleue (richesse en acide ribonucléique [ARN]).

- Au May-Gründwald-Giemsa [MGG], on pourra observer une moelle riche présentant des signes de dysérythropoïèse avec de nombreux érythroblastes géants à cytoplasme bleu foncé et à chromatine perlée (mégalo-blastes). La maturation du noyau de ces cellules est retardée par rapport à celle de leur cytoplasme : asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique. Mégalo-blastose (érythroblastes géants, asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique).
- Gigantisme myélocytaire, mégacaryocytes multilobés : ces signes disparaissent en quelques heures après substitution vitaminique.
- Une coloration de Perls mettrait en évidence des sidéoblastes (cellules dont les mitochondries sont surchargées de fer) nombreux et /ou anormaux (avec des grains de fer plus gros, plus nombreux, parfois disposés en couronne autour du noyau).

- En cas d'arrêt de la substitution en vitamine B₁₂ parentérale, la rechute survient 2 à 3 ans plus tard avec des troubles neurologiques qui peuvent être irréversibles.
- Traitement des carences en folates : 5 à 15 mg *per os*. La poursuite du traitement dépendra de la cause. La normalisation hématologique s'effectue en 2 à 3 mois.

Maladie

Synonymie

ANÉMIES MICROCYTAIRES HYPOCHROMES PAR CARENCE MARTIALE

Définition

Baisse du taux d'hémoglobine (Hb < 130 g/L chez l'homme et 120 g/L chez la femme) et une diminution du volume globulaire moyen (VGM) des GR au-dessous de 80 fl (N : 82-98 fl). Chez la femme enceinte, on retiendra des limites inférieures de normales plus faibles (< 10,5 g/dL) tout comme chez l'enfant (< 11 g/dL) (chez l'enfant non anémique, on tolère une microcytose « physiologique » jusqu'à 75 fl).

L'étiologie majeure en France est la carence en fer (carence martiale = anémie ferriprive), suivie par les grands états inflammatoires prolongés au cours desquels le fer est dévié de son utilisation normale : dans les deux cas, le fer manque pour la synthèse de l'Hb. Les alpha- et bêta-thalassémies correspondent à l'autre grand groupe d'anémies microcytaires : il s'agit d'une anomalie portant sur la globine. Certaines étiologies plus rares seront mentionnées en fin de texte.

Signes cliniques

- La baisse de la quantité d'hémoglobine circulante a pour conséquence physiopathologique essentielle la diminution d'oxygène transporté dans le sang et donc l'hypoxie tissulaire.

Deux types de signes cliniques :

- **pâleur** : symptomatologie fonctionnelle anoxique. La pâleur est généralisée, cutanée et muqueuse, surtout nette au niveau de la coloration unguéale, de la paume des mains, très variable d'un patient à l'autre et peu proportionnelle au taux d'hémoglobine ; elle a d'autant plus de valeur diagnostique que son caractère acquis peut être retrouvé ;
- **manifestations fonctionnelles anoxiques**. Ce sont des signes fonctionnels, non pathognomoniques, variables d'un patient à l'autre, mais souvent révélateurs :
 - asthénie ;
 - dyspnée d'effort puis de repos ;
 - vertiges ;
 - céphalées ;
 - tachycardie ;
 - souffle cardiaque anorganique : décompensation ou aggravation d'une pathologie préexistante : **angor, claudication intermittente, insuffisance cardiaque**.
- Devant toute anémie, rechercher des signes de gravité avant la prise de décision thérapeutique, en particulier transfusionnelle : plus que les signes

A

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

W

X

Y

Z

biologiques (hémoglobine), ce sont certains signes fonctionnels (dyspnée au moindre effort, vertiges, tachycardie mal supportée, œdèmes, angor, signes déficitaires vasculaires,...) ; ils dépendent de l'intensité de l'anémie, mais aussi de l'âge, de la rapidité d'installation de l'anémie, de l'existence de pathologies antérieures, en particulier cardiovasculaires.

- En cas d'anémie peu importante ou du fait de la grande variabilité individuelle dans la symptomatologie, le syndrome anémique clinique peut être latent et uniquement découvert à l'hémogramme. Il nécessitera la même démarche diagnostique : l'anémie n'est en effet pas un diagnostic, mais un symptôme imposant une recherche étiologique.
- Envisager d'emblée un minimum d'investigations étiologiques devant une anémie microcytaire de l'adulte.
- Un saignement chronique est responsable de la carence martiale dans plus de 90 % des cas. La recherche de ce saignement est donc essentielle.
- Chez la femme, en période d'activité génitale, une cause gynécologique doit être systématiquement recherchée.
- Chez l'homme, la nature du saignement est digestive, de même chez la femme ménopausée.

L'origine du patient est utile à la démarche diagnostique (grande fréquence des thalassémies minimes dans le pourtour méditerranéen et dans certaines ethnies asiatiques)

Au cours d'une carence martiale, il n'y a habituellement ni adénopathie ni hépatomégalie. Tardivement, on peut observer une atrophie des muqueuses de la cavité buccale et du tractus digestif (érosions de la commissure des lèvres ou **rhagades**), des altérations des phanères.

Signes biologiques

a) Hémogramme dans les carences martiales

- Anémie : modérée à majeure, parfois < 6 g/dL, microcytaire (VGM < 80 fl) et hypochrome (TCMH [teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine] < 27 pg) (CCMH [concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine] < 32 g/dL), arégénérative ou peu régénérative : réticulocytes < 150 G/L.
- Leucocytes : nombre normal ; formule leucocytaire normale.

Une discrète neutropénie est possible dans les carences profondes. De même, les granulocytes peuvent apparaître moins riches en granulations et le noyau un peu plus segmenté (majorité à 4 ou 5 lobes).

- Thrombocytose modérée, jusqu'à 500-600 G/L.

Une carence modérée sera hyperthrombocytaire. Les carences profondes auront une numération plaquettaire normale-haute ou normale. Un nombre normal-bas signe une carence majeure.

- Frottis sanguin : les hématies sont petites, pâles (hypochromes, avec l'hémoglobine localisée en périphérie et centre clair = annulocytes), avec une aniso-poïkilocytose. Cependant, ces anomalies sont inconstantes ou difficiles à

apprécier en ce qui concerne leur importance quantitative, et leur spécificité imparfaite.

Le myélogramme est sans apport diagnostique : il montrerait une moelle riche en érythroblastes (> 40 %), avec des érythroblastes au cytoplasme très réduit. La coloration de Perls mettrait en évidence l'absence de fer intra- et extra-érythroblastique.

Attention : l'association d'une carence martiale et d'une carence en folates ou vitamine B₁₂ est responsable d'une anémie qui peut être normocytaire.

b) Autres étiologies

Hémogramme des anémies inflammatoires (cf. fiche correspondante)

- Anémie : souvent modérée (100-110 g/L) normochrome normocytaire, qui va devenir hypochrome microcytaire si l'état inflammatoire se prolonge plusieurs mois.
- Leucocytes : nombre augmenté (15-25 G/L) par polynucléose neutrophile ; myélémie absente (inférieure à 5 %). Discrète hypermonocytose possible.
- Plaquettes : augmentées, jusqu'à 600-800 G/L.
- Frottis sanguin : anomalies morphologiques des hématies peu évocatrices.
- Myélogramme : pas d'indication, sauf pour explorer l'état inflammatoire si nécessaire.

Hémogramme des thalassémies (cf. fiche correspondante)

Toutes les formes sont microcytaires.

La thalassémie majeure (homozygote) ou maladie de Cooley, se révèle dans la petite enfance, et l'anémie intense, microcytaire, peu régénérative (réticulocytes < 100 G/L) est au premier plan.

L'alpha-thalassémie majeure se présente sous la forme d'un hydrops fœtal (les 4 gènes sont absents) ou d'une anémie hémolytique profonde régénérative (réticulocytes > 100 G/L) dès la naissance (3 gènes sont absents).

Sur frottis sanguin, les thalassémies majeures montrent une anisopoïkilocytose majeure, des hématies en cible ou des leptocytes (hématies de grande taille et aplaties), ponctuées, des érythroblastes.

En France, on doit penser surtout aux alpha- et aux bêta-thalassémies mineures.

L'anémie est absente ou discrète (hémoglobine = 11-14 g/dL chez l'homme et 10-12 g/dL chez la femme) ; parfois même, on retrouve une pseudo-polyglobulie microcytaire (hématies = 5-6 téra/L).

La microcytose est nette (60-70 fl), normochrome normocytaire.

Le nombre des leucocytes et des plaquettes est normal.

Sur le frottis sanguin, on retrouve des hématies en cibles, quelques hématies ponctuées (surtout pour les bêta-thalassémies) ; l'aniso-poïkilocytose est discrète ou absente.

NB. Le diagnostic des bêta-thalassémies mineures est souvent possible avec l'électrophorèse de l'hémoglobine qui montre une petite augmentation de l'hémoglobine A2 (5-8 0 %), voire de l'hémoglobine F (1-5 %), tandis que celui de l'alpha-thalassémie mineure ne montre pas d'anomalie électrophorétique. En outre, une carence martiale, qui se surajoute à une bêta-thalassémie mineure, normalise le tracé électrophorétique, qui redeviendra parlant après correction de la carence.

Le myélogramme n'est jamais réalisé devant une suspicion de thalassémie mineure.

Les examens biochimiques nécessaires pour préciser les mécanismes des anémies microcytaires et leurs étiologies sont le dosage du fer (avec saturation de la sidérophiline) et de la ferritine sériques.

Dosage du fer sérique (sidérémie) de la transferrine (= sidérophiline)

Sidérémie inférieure à 10 $\mu\text{mol/L}$ (souvent 3 à 4) ($N = 12-30 \mu\text{mol/L}$), dans les carences martiales et dans les états inflammatoires.

Ce dosage doit être interprété avec la **capacité totale de fixation de la transferrine (CTF) et le coefficient de saturation de la transferrine (CSS)**.

La CTF (donc la transferrine) est augmentée ($> 70 \mu\text{mol/L}$; $N : 50-70 \mu\text{mol/L}$) dans la carence martiale (et la CSS est abaissée $< 15 \%$; $N : 30-35 \%$), alors que dans les états inflammatoires la CTF est basse (transferrine basse) et la CSS normale ou à peine diminuée.

Quand la sidérémie est normale ou augmentée, il faut évoquer une thalassémie ou une autre étiologie (saturnisme, carence en vitamine B_6 , myélodysplasies).

Dosage de la ferritine sérique

Les valeurs normales sont : homme : 30-280 $\mu\text{g/L}$; femme : 20-120 $\mu\text{g/L}$; les valeurs sont plus basses chez l'enfant. Chez la femme il y a une remontée progressive vers les valeurs de l'homme après la ménopause.

Dans les carences martiales : $< 10 \mu\text{g/L}$

Ce dosage permet le diagnostic différentiel avec les anémies inflammatoires où la ferritine est normale ou élevée (jusque 3 000 $\mu\text{g/L}$) (attention : la ferritinémie augmente dans la cytolysé hépatique).

D'autres examens sont réalisables :

- recherche de signes biologiques d'inflammation : VS accélérée, fibrinogène $> 4 \text{ g/L}$, hypergammaglobulinémie, haptoglobine et protéine C réactive (CRP) augmentées. Ces signes sont habituellement absents dans les anémies ferriprives ;
- dosage du récepteur soluble de la transferrine. Il semble le marqueur le plus spécifique car il n'est pas influencé par l'état inflammatoire. Les valeurs sont augmentées dans la carence en fer. Il est réalisé dans des cas très précis car il n'est pas d'usage courant en biologie de ville.

- électrophorèse de l'hémoglobine : examen de seconde intention, en cas de normalité contrôlée du bilan ferrique, pour faire un diagnostic de thalassémie mineure (attention à la fausse normalisation en cas de carence martiale surajoutée).

En pratique, le dosage du fer (avec la saturation de la sidérophiline) ou de la ferritine est prescrit devant une anémie microcytaire, pour la surveillance d'une carence martiale traitée, ou en cas de suspicion d'une surcharge ferrique.

Principales étiologies des anémies microcytaires

Carences martiales

Les **saignements chroniques** sont souvent ignorés ou négligés par le patient.

Saignements digestifs

- Rechercher une symptomatologie digestive, la notion de méléna ou de rectorragie, de prise médicamenteuse (aspirine, corticoïdes, anticoagulants, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]...). Toucher rectal : sang, hémorroides.
- Fibroscopie : rechercher des varices œsophagiennes. Un saignement digestif chronique de l'homme adulte est de nature cancéreuse dans la moitié des cas.
- Estomac-duodénum : ulcère, gastrite, hernie hiatale, polypes, cancer.

Saignements gynécologiques

- Métrorragies, fibrome, cancer utérin, endométriose, stérilet.
- Indépendamment de ces causes locales, penser à un trouble général sous-jacent de l'hémostase (Willebrand, hémophilie).

Autres saignements, plus rares

- Hématuries chroniques.
- Maladie de Rendu-Osler.
- Hémolyse intravasculaire chronique.
- Syndrome de Lasthénie de Ferjol.
- Défaut d'absorption du fer (gastrectomie [rare : pas de dissociation du fer à partir de ses complexes alimentaires par manque d'acidité gastrique], malabsorption du grêle, consommation de thé, géophagie).

Carences d'apport

Chez le nourrisson, une carence peut s'installer d'autant plus vite et plus précocement que la mère aura été profondément carencée, mais également en fonction de l'importance de la prématurité et du bas poids de naissance (la majorité du fer est transférée de la mère à l'enfant au cours du 3^e trimestre). L'allaitement prolongé ne favorise pas l'absorption intestinale du fer.

Les grossesses répétées et rapprochées provoquent une carence profonde chez la mère (penser à réaliser un hémogramme + ferritine en début de grossesse), chez les vieillards sous-alimentés, chez les populations dénutries. Une

grossesse menée à terme, avec le fer donné au fœtus et la perte sanguine de la délivrance, représente pour la mère une perte d'environ 700 mg de fer.

Anémies inflammatoires

Le fer sérique est bas, la CTF est basse et la CSS est normale, basse ; la ferritinémie est normale ou élevée (signes biologiques d'inflammation : VS, fibrinogène, hyper- α 2-globulines, haptoglobine et CRP).

Étiologies principales :

- maladies de systèmes : lupus, polyarthrite rhumatoïde (PR), maladie de Horton... ;
- maladies néoplasiques : cancers et lymphomes ;
- maladies infectieuses chroniques.

Autres étiologies

Thalassémie

C'est la première étiologie à retrouver. Le diagnostic est fondé sur l'électrophorèse de l'Hb (cf. fiche « Thalassémies »)

Anémies sidéroblastiques

C'est l'autre situation où le fer sérique et la ferritine sont augmentés ou normaux. Le cycle du fer est perturbé au sein de l'érythroblaste : le fer s'accumule dans les mitochondries et la synthèse de l'hème est altérée.

Le myélogramme montre la présence de sidéroblastes avec plus de 3 à 5 granulations positives et des sidéroblastes en couronne après coloration de Perls (10 à 30 % des érythroblastes ont 1 à 3 granules de fer dans leur cytoplasme à l'état normal).

Ces anémies sidéroblastiques peuvent être :

- constitutionnelles : plutôt microcytaires et hypochromes ; rares, découvertes dans la petite enfance ;
- acquises :
 - toxiques : alcoolisme ; saturnisme ;
 - carence en vitamine B6 (ou perturbation du métabolisme de la B6 : isoniazide) ;
 - hémopathies malignes : splénomégalie myéloïde, LMC en acutisation, érythro-leucémie ;
 - syndromes myélodysplasiques (tous et notamment l'ARSI [anémie réfractaire avec sidéroblastes]).

L'exceptionnelle atransferrinémie congénitale se caractérise par une profonde diminution du fer sérique et de sa protéine porteuse ; la ferritinémie est élevée.

(suite p. 40)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☐ N	☐ A	☒ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☐ N		☒ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☐ N	☐ A	☒ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☒ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Ferritine	☐ N	☐ A	☒ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☐ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

sidérophiline (transferrine)
transferrine (sidérophiline)
vitesse de sédimentation (VS)
capacité totale de fixation de la
sidérophiline (CTF)

Examens en diminution

fer sérique
coefficient de saturation de la sidérophiline

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

- sidéroblastes diminués ;
- pas d'indication, sauf pour explorer l'état inflammatoire si nécessaire.

Le myélogramme est sans apport diagnostique : il montrerait une moelle riche en érythroblastes (> 40 %), avec des érythroblastes au cytoplasme très réduit ; la coloration de Perls mettrait en évidence l'absence de fer intra- et extra-érythroblastique.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Traitement

Modalités du traitement martial per os : durée, doses, surveillance, critères d'arrêt

Le traitement curatif d'une anémie par carence martiale comporte la prescription d'un sel de fer *per os* à la posologie de 2 à 3 mg de fer métal/kg/j et ce, pendant une durée minimale de 4 à 6 mois.

Le traitement parentéral doit être réservé aux rares cas où un traitement *per os* bien conduit s'avère impossible ou inefficace. Les présentations à usage parentéral ne doivent pas être prescrites par voie orale ou sublinguale.

Le traitement curatif doit être accompagné d'un traitement de la cause. L'efficacité initiale du traitement se juge par une crise réticulocytaire vers 7-10 jours. Il faut vérifier la normalisation de l'hémogramme et des réserves martiales (ferritinémie) à la fin du traitement.

On utilise des médicaments contenant ou non de la vitamine C :

- fumarate de fer : Fumafer® ;
- sulfates de fer : Fero-grad®, Tardyféron®.

• Posologie :

- adulte : 200 mg/j en 3 prises pendant les repas (car une faible partie seulement du fer est absorbée : moins de 10 %) ;
- enfant : 5-10 mg/kg/j.

Ce sont les signes de gravité (voir plus haut) qui feront décider ou non de la transfusion de concentrés globulaires.

Un traitement préventif peut être proposé chez les prématurés, nourrissons, à la femme enceinte aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse, dès le début des prélèvements de sang pour transfusion autologue.

Dans les anémies purement inflammatoires, le traitement martial est théoriquement inutile. Le traitement étiologique est nécessaire. L'utilisation d'érythropoïétine (EPO) permet d'agir efficacement sur l'anémie et est préconisée dans des situations précises : polyarthrite rhumatoïde, affections cancéreuses, Sida. L'association à un traitement martial est cependant parfois proposée.

Maladie

Synonymie

ANÉMIES NORMOCYTAIRES NORMOCHROMES

Définition et caractéristiques

Ces anémies se définissent par **un taux d'hémoglobine circulante abaissé avec une TCMH et un VGM normaux**. Elles relèvent de deux types de mécanisme :

- **origine périphérique** par hémorragie ou excès de destruction des GR (hyperhémolyse), l'anémie sera, dans ce cas, de type **régénératif** ;
- **origine centrale** par défaut de production (anomalie des cellules souches et de leur régulation), l'anémie sera, dans ce cas, de type **arégénératif**.

Anémies par hémorragie aiguë

Il s'agit alors d'hémorragies importantes faciles à objectiver. Dans un premier temps, l'hémorragie entraîne une perte équivalente de plasma et d'éléments figurés, les paramètres de l'hémodiagramme (Hb, GR, hématocrite) ne sont donc pas perturbés. Secondairement, il se produit un afflux de liquide du compartiment extravasculaire, ce qui occasionne une hémodilution et modifie les paramètres de l'hémodiagramme. Après quelques heures, on constate une augmentation de la synthèse d'EPO à l'origine d'une hyperréticulocytose qui culmine vers le 8-10^e jour. L'origine de l'anémie est généralement évidente et ne nécessite pas de bilan particulier.

Anémies par hyperhémolyse : diagnostic biologique**Hémodiagramme**

- Anémie d'importance variable.
- Sur le frottis : anisocytose, poïkilocytose, polychromasie (présence de réticulocytes), érythroblastose sanguine fréquente.
- Hyperréticulocytose++
- Polynucléose modérée réactionnelle fréquente.

Myélogramme

- Hyperplasie érythroblastique homogène portant sur tous les éléments de la lignée, les autres lignées sont normales.
- Coloration de Perls : augmentation des réserves médullaires.

Bilan martial

La sidérémie, la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine sont normaux ou augmentés en fonction de l'importance de l'hyperhémolyse.

Bilan d'hémolyse

- **Bilirubine libre, haptoglobine**, urobilinurie : augmentées.
- Si l'hémolyse est massive : hyperhémoglobulinémie (Hb libre circulante), hémoglobinurie, méthémoglobulinémie.

Durée de vie des GR

Le plus souvent inutile, elle est parfois évaluée pour préciser le lieu de destruction des GR.

Anémies par hyperhémolyse : diagnostic étiologique

Hémolyses d'origine extracorporelle

Elles peuvent être de causes multiples généralement acquises :

- hémolyse d'origine mécanique : l'hémolyse est intravasculaire, les GR sont détruits ou fragmentés du fait d'obstacles mécaniques ou de turbulences hémodynamiques (prothèses cardiaques, circulation extracorporelle). L'anémie est généralement d'intensité modérée et se caractérise par la présence de schizocytes sur le frottis ;
- hémolyse d'origine infectieuse : une hémolyse parfois massive peut se rencontrer au cours d'infections bactériennes (*Clostridium perfringens*, streptocoque, staphylocoque) ou **parasitaire comme le paludisme** (*Plasmodium falciparum*) ;
- hémolyse d'origine toxique : industrielle (aniline, nitrobenzène...), animale (venins), végétale (champignons) ;
- **hémolyse d'origine immunologique+++**. Parmi les causes les plus fréquentes d'hémolyse extracorporelle, on trouve :
 - anémie hémolytique auto-immune liée à la présence dans le sérum d'autoanticorps dirigés contre des déterminants antigéniques présents à la surface des GR (cf. fiche correspondante) ;
 - anémie hémolytique d'origine médicamenteuse faisant intervenir, là encore, un mécanisme immunologique ;
 - anémie hémolytique néonatale par incompatibilité foetomaternelle (cf. fiche correspondante) ;
 - anémie hémolytique après accident transfusionnel.

Anémie hémolytique observée après certaines viroses

Hémolyses d'origine corpusculaire

Les causes sont, là encore, multiples, l'origine héréditaire (constitutionnelle) étant la règle.

• Par anomalie de la membrane du GR :

- sphérocytose héréditaire (maladie de Minkowski-Chauffard) (cf. fiche correspondante) ;
- elliptocytose héréditaire (cf. fiche correspondante).

Elle est caractérisée par l'existence sur les frottis de > 15 % des GR avec une forme ovale. L'anémie est variable ; si elle existe, on peut observer une augmentation de la fragilité osmotique des GR aux solutions hypotoniques et de l'auto-hémolyse spontanée des GR.

(suite p. 44)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	présence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☒ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☐ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☒ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☒ A	☐ D	Bilirubine libre	☒ N	☒ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

autoanticorps anti-érythrocytaires
hémoglobines plasmatiques
méthémoglobine
fer sérique
schizocytes

Examens en diminution

haptoglobine

Autres milieux biologiques

Anémies par hyperhémolyse, diagnostic biologique

Urines :

hémoglobinurie et urobilinurie : augmentées.

Myélogramme :

- hyperplasie érythroblastique homogène portant sur tous les éléments de la lignée, les autres lignées sont normales ;
- coloration de Perls : augmentation des réserves médullaires.

Anémies normochromes normocytaires arégénératives

Trouble quantitatif ou qualitatif des cellules souches :

Le myélogramme (et la biopsie ostéomédullaire) sont utiles pour le diagnostic pour évaluer l'hématopoïèse et rechercher l'existence de cellules anormales :

- aplasie ou hypoplasie érythroblastique congénitale (érythroblastopénie de la maladie de Blackfan-Diamond) ou acquise ;
- aplasie ou hypoplasie médullaire globales (touchant toutes les lignées hématopoïétiques) congénitales ou acquises ;
- infiltration médullaire par des cellules malignes (leucémies aiguës, métastases).

- Anémie par anomalie de l'hémoglobine (hémoglobinopathies) :
 - drépanocytose (*cf.* fiche correspondante) ;
 - hémoglobinose C.

Rencontrée uniquement en Afrique, la forme homozygote C/C donne une anémie franche modérée. Sur le frottis, on observe la présence de cellules cibles et, à l'électrophorèse de l'Hb, l'absence d'Hb A1 et la présence d'HbC.

- Anémie par défaut enzymatique du GR (enzymopathies érythrocytaires).
Tout déficit enzymatique du GR perturbe le métabolisme érythrocytaire et concourt à la destruction prématurée du GR. Toutes les enzymes présentes dans le GR peuvent être concernées. Nous n'envisagerons que les enzymopathies les plus fréquentes :
 - déficit en G6PD (glucose-6-phosphate-déshydrogénase) (*cf.* fiche correspondante) ;
 - déficit en pyruvate kinase (*cf.* fiche correspondante).

Anémies normochromes normocytaires arégénératives

Elles sont caractérisées par une réticulocytose en dessous des valeurs normales, l'absence de signe biologique d'hémolyse et d'anomalies morphologiques des GR.

- Contexte évocateur :
 - insuffisance rénale avec défaut de synthèse d'EPO ;
 - hypothyroïdie (*cf.* rôle des hormones thyroïdiennes dans l'érythropoïèse).
- Trouble quantitatif ou qualitatif des cellules souches. Le myélogramme (et la biopsie ostéomédullaire) sont utiles pour le diagnostic pour évaluer l'hématopoïèse et rechercher l'existence de cellules anormales :
 - aplasie ou hypoplasie érythroblastique congénitale (érythroblastopénie de la maladie de Blackfan-Diamond) ou acquise ;
 - aplasie ou hypoplasie médullaire globales (touchant toutes les lignées hématopoïétiques) congénitales ou acquises ;
 - infiltration médullaire par des cellules malignes (leucémies aiguës, métastases).

Maladie

Synonymie

ANOMALIES HÉMATOLOGIQUES AU COURS DE L'INFECTION PAR LE VIH

Définition

L'infection par le VIH est une véritable **hémopathie avec anomalies du sang, de la moelle osseuse et de l'hémostase**.

• Physiopathologie :

- atteinte de la cellule-souche : la croissance *in vitro* des progéniteurs hématopoïétiques est inhibée par le plasma des sujets séropositifs ;
- infection des lymphocytes T et/ou des monocytes, pouvant entraîner un déficit de synthèse de GM-CSF.

Signes cliniques

- Infections multiples récidivantes.
- Purpura thrombopénique.

Signes biologiques

• Sang :

- cytopénies : manifestations les plus fréquentes ;
- anémie : 70 à 90 % des cas :
 - normocytaire, normochrome, arégénérative ;
 - rares AHAI (anémies hémolytiques auto-immunes).

• Leucopénie : 35 à 90 % des cas :

- lymphopénie CD4 : marqueur pronostique ;
- lymphopénie CD8 : ne survient que tardivement ;
- neutropénie : centrale ou immunologique (Ac anti-PN) ;
- syndrome mononucléosique : à la période de la primo-infection, associé parfois à une thrombopénie.

• Cytologie (cf. MNI).

• Thrombopénie :

- environ 30 % des cas ;
- le plus souvent isolée. Peut être la seule manifestation chez le nourrisson et le jeune enfant.

• **Moelle osseuse :**

- richesse variable. Aspect de dysmyélopoïèse ;
- plasmocytose fréquente.

• **Hémostase :**

- défaut d'agrégation plaquettaire ;
- présence d'Ac antiphospholipides (20-70 % cas).

- **Hémopathies malignes et SIDA :**

- lymphomes non hodgkiniens : environ 5 % des cas, haute malignité le plus souvent. Localisations extraganglionnaires fréquentes (système nerveux central [SNC], foie...);
- maladie de Hodgkin : plus rare : stade d'extension élevé d'emblée.

Surveillance biologique

Porteurs du VIH asymptomatiques

Tous les 6 mois au moins :

- numération-formule sanguine [NFS], plaquettes, numération lymphocytaire CD4⁺ et CD8⁺ ;
- dosage des Ig sériques, β 2-microglobuline ;
- dosage Ag P24 et Ac spécifiques ;
- évaluation de l'hypersensibilité cutanée *in vivo* (HSR) ;
- contrôle tous les 3 mois dès les premiers signes d'immunodépression.

ARC (Aids-related complex) et SIDA

Décision du traitement sur critères cliniques et biologiques (CD4, IgA, β 2-microglobuline, Ag P24, HSR). Surveillance du traitement : NFS, Ag P24, HSR.

Valeur pronostique péjorative décroissante : CD4 < 200 μ L, β 2-microglobuline > 3 mg/L, IgA > 4 g/L, détection Ag P24 dans le sérum.

Conclusion

C'est une véritable hémopathie à VIH dominée par les cytopénies qui limitent les possibilités de traitement.

Traitement

Traitement des anomalies hématologiques au cours de l'infection par le VIH

- **Anémie :**

- transfusions. Si l'on transfuse un séropositif, il faut utiliser du sang déleucocyté pour éviter une réaugmentation de la charge virale.
- érythropoïétine ;
- Ig polyvalents pour lutter contre le parvovirus B19.

- **Neutropénie :** le G-CSF est efficace.

- **Thrombopénie :** fréquente, elle est le plus souvent d'origine immune en début de maladie et d'origine centrale (insuffisance médullaire) dans les maladies anciennes. Le traitement par corticoïdes est donc envisageable, mais on constate que le traitement antiviral améliore habituellement la thrombopénie immune.



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☒ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☒ A	☐ D
Hématocrite	☒ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☒ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	présence						

Examens en augmentation

sérodiagnostic du SIDA + (hiv)
coombs direct +
coombs indirect +
anticorps antiphospholipides

Examens en diminution

lymphocytes CD4
lymphocytes CD8
agrégation plaquettaire

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

- richesse variable. Aspect de dysmyélopoïèse ;
- plasmocytose fréquente.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie

Synonymie

APLASIE MÉDULLAIRE

ANÉMIE APLASIQUE

Définition

Insuffisance médullaire quantitative se traduisant par un appauvrissement du tissu myéloïde sans anomalies qualitatives.

Présentation sous forme d'une pancytopenie.

Signes cliniques

- Syndrome anémique : asthénie, pâleur, dyspnée, souffle systolique...
- Syndrome hémorragique lié à la thrombopénie : hémorragies cutanées ou cutanéomuqueuses, purpura, ecchymoses, épistaxis. Hémorragies viscérales : digestives ou cérébroméningées redoutables.
- Syndrome infectieux : conséquence de la neutropénie : fréquence des infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) (angines ulcéronécrotiques) et cutanées. Pneumopathies récidivantes. Septicémies à bacilles Gram négatif d'origine digestive ou à levures.
- Absence de syndrome tumoral.

Signes biologiques**Hémogramme**

- Anémie d'intensité très variable (Hb : 100 à 50 g/L). Normochrome et normocytaire (rarement discrètement macrocytaire) et arégénérative.
- Neutropénie (< 1,5 G/L), voire agranulocytose (< 0,5 G/L). Critère de gravité si < 0,2 G/L.
- Thrombopénie exposant à un risque hémorragique immédiat quand elle est < 20 G/L.
- Absence de cellules anormales sur les frottis (blastes, érythromyélocytose).
- Les atteintes dissociées portant sur deux lignées ou bicytopenies peuvent représenter la forme débutante de la maladie.
- Devant un tableau de pancytopenie, le myélogramme doit être réalisé rapidement.

Myélogramme

- Indispensable mais insuffisant.
- Moelle pauvre ou désertique, d'où l'importance de la qualité du prélèvement.
- S'assurer de l'absence de dilution du prélèvement : présence de grains de moelle.
- Diminution, voire absence des précurseurs myéloïdes des lignées érythroblastique (4 à 5 %), granulocytaire (10 à 15 %) et mégacaryocytaire.

Myélogramme à prédominance lymphocytaire associée à une discrète plasmocytose (5 à 6 %) et à la présence de mastocytes.

- Absence d'excès de blastes.
- Absence de cellules non hématopoïétiques qu'il faut cependant rechercher avec beaucoup d'attention sur les frottis.

Biopsie ostéomédullaire

- Indispensable pour porter le diagnostic (confirmation et différentiel) et le pronostic.
- Moelle pauvre ou « déshabillée » donnant alors un aspect en « moelle de bureau ».
- Logettes vides de tissu médullaire, riches en adipocytes (cellules graisseuses).
- Persistance de quelques îlots lymphoïdes et de plasmocytes.
- Rareté, voire absence des mégacaryocytes.
- Absence de cellules non hématopoïétiques.
- Anomalies de la trame conjonctivo-vasculaire : dissociation de la trame réticulinique et fibreuse, infiltrats hémorragiques, altérations du réseau vasculaire (sinus et sinusoides), présence d'îlots de cellules inflammatoires.

Il existe des formes de diagnostic difficile lorsque la moelle est hétérogène, pauvre dans un territoire, riche dans un autre.

Études isotopiques

- Épreuve au fer 59 radioactif : ralentissement de l'épuration plasmatique du fait de l'insuffisance quantitative de l'érythropoïèse, diminution de l'incorporation globulaire du fer, augmentation de la fixation hépatique et diminution de la fixation osseuse (comptages externes).
- Scintigraphie médullaire à l'indium-transferrine : hypofixation médullaire.

Diagnostic différentiel

Pancytopénie sans splénomégalie

- Formes leucopéniques des leucémies aiguës : moelle de richesse normale et blastique.
- Syndromes myélodysplasiques : moelle riche, associée à des signes cytologiques de dysmyélopoïèse. Diagnostic différentiel difficile avec les syndromes myélodysplasiques (SMD) à moelle pauvre associés à une fibrose médullaire.
- Envahissements médullaires des cancers : érythromyélocytose périphérique avec poïkilocytose et présence d'hématies en larmes. Présence d'îlots de cellules non hématopoïétiques (amas de cellules présentant anisocytose, anisochromasie, à chromatine irrégulière et nucléolée), parfois visibles au myélogramme et mises en évidence à la BOM (biopsie ostéomédullaire).

Pancytopénies avec splénomégalie

- Hypersplénisme : anémie par hémodilution + neutropénie et thrombopénie par séquestration splénique.

- Leucémie à tricholeucocytes : envahissement médullaire et myélofibrose.
- Syndromes hémophagocytaires : nombreux macrophages médullaires hémophagocytants.
- Maladies infectieuses : brucellose, tuberculose splénique, Kala-Azar, paludisme chronique.
- Maladies auto-immunes associées à des cytopénies de mécanisme immunologique.

Diagnostic étiologique

Aplasies médullaires constitutionnelles

Maladie de Fanconi

- Transmission autosomale récessive.
- Révélation dans la jeune enfance (5-6 ans) parfois par une thrombopénie isolée amégacaryocytaire.
- Anomalies cytogénétiques associées : cassures chromosomiques spontanées ou induites par la mitomycine, chromosomes en anneau, images tri- ou quadriradiales.
- Hypogammaglobulinémie.
- Syndrome polymalformatif : troubles de la pigmentation cutanée, rein en fer à cheval, aplasie du radius...
- Évolution leucémique en l'absence de traitement (allogreffe de moelle osseuse).

Maladie de Zinsser Cole-Engman

Anémie aplasique apparaissant entre 10 et 30 ans, associée à des anomalies dermatologiques.

Aplasies médullaires acquises

Le rôle de l'interrogatoire est primordial à ce stade.

Aplasies secondaires à des agents physiques ou à des toxiques

- Radiations ionisantes : rayons X, radio-isotopes.
- Solvants : benzène, toluène, solvants volatils industriels, solvants aromatiques des colles.
- Insecticides : organochlorés et organophosphorés.

Aplasies secondaires à la prise de médicaments

- Toxicité dose-dépendante : antimétabolites et antimétabolites. Il s'agit alors de complications thérapeutiques qui ne posent pas de problèmes diagnostiques.
- Toxicité démontrée mais non systématique : chloramphénicol (aplasie irréversible dose-dépendante, anémie inaugurale, érythroblastes vacuolisés puis érythroblastopénie précédant le tableau d'aplasie) et thiophénicol (réversible) ; phénylbutazone ; sels d'or ; pénicillamine ; colchicine ; amidopyrine ; hydantoïnes ; sulfamides et sulfonilamides ; interférons...

- Toxicité non prouvée ou très rare : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; phénothiazine ; carbamazépine.

Aplasies secondaires à des agents infectieux

- Hépatites non A, non B, non C : gravissimes et justifiables d'une allogreffe.
- Tuberculose des organes hématopoïétiques : recherche du bacille de Koch (BK) par myéloculture. Présence de granulomes épithélioïdes caractéristiques à la BOM.
- VIH.
- Infections à Parvovirus B19 chez les immunodéprimés.

Contexte clinique particulier

- Aplasie médullaire du 3e trimestre de la grossesse (aplasie gravidique), régressant spontanément après l'accouchement.
- Thymome (association rare ; il s'agit plus souvent d'érythroblastopénies).
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Aplasies médullaires primitives idiopathiques

Malgré une enquête bien conduite, plus de 40 % des aplasies médullaires ne font pas la preuve de leur étiologie : elles sont dites idiopathiques.

Traitement

Traitement étiologique

- Immunosuppresseurs : le traitement de référence aujourd'hui est fondé sur une association d'immunosuppresseurs avec association éventuelle au G-CSF (facteur de croissance de la granulopoïèse) :
 - sérum antilymphocytaire ;
 - ciclosporine ;
 - corticothérapie courte à forte dose.
- Ce traitement nécessite une hospitalisation en milieu spécialisé d'environ 1 mois. La ciclosporine seule est poursuivie jusqu'à 3 mois avant de juger de son inefficacité. En cas de succès, elle est poursuivie au moins 1 an. La ciclosporine seule a été montrée efficace dans certains cas.
- Androgénothérapie (androgène de synthèse : Nilevar®, 1 mg/kg/j). Alternative au traitement immunosuppresseur. Le résultat se juge après 3 à 6 mois de traitement.
- Allogreffe de cellules hématopoïétiques (moelle, cellules souches périphériques, cordon). Réservé aux aplasies graves du sujet jeune (< 50 ans).

Traitement symptomatique

- Support transfusionnel en culots globulaires/prévention de l'hémochromatose.
- Support transfusionnel en plaquettes en cas de syndrome hémorragique.
- Traitement des complications infectieuses liées à la neutropénie (agranulocytose fébrile).



Photos

Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☒ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☒ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☒ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

fer sérique

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

- indispensable, mais insuffisant ;
- moelle pauvre ou désertique, d'où l'importance de la qualité du prélèvement ;
- s'assurer de l'absence de dilution du prélèvement : présence de grains de moelle ;
- diminution, voire absence des précurseurs myéloïdes des lignées érythroblastique (4 à 5 %), granulocytaire (10 à 15 %) et mégacaryocytaire. Myélogramme à prédominance lymphocytaire associée à une discrète plasmocytose (5 à 6 %) et à la présence de mastocytes ;
- absence d'excès de blastes ;
- absence de cellules non hématopoïétiques qu'il faudra cependant rechercher avec beaucoup d'attention sur les frottis.

Biopsie ostéomédullaire (BOM) :

indispensable pour porter le diagnostic (confirmation et différentiel) et le pronostic :

- moelle pauvre ou « déshabillée » donnant alors un aspect en « moelle de sureau » ;
- logettes vides de tissu médullaire, riches en adipocytes (cellules graisseuses) ;
- persistance de quelques îlots lymphoïdes et de plasmocytes ;
- rareté, voire absence des mégacaryocytes ;
- absence de cellules non hématopoïétiques ;
- anomalies de la trame conjonctivo-vasculaire : dissociation de la trame réticulinique et fibreuse, infiltrats hémorragiques, altérations du réseau vasculaire (sinus et sinusoides), présence d'îlots de cellules inflammatoires.

Il existe des formes de diagnostic difficile lorsque la moelle est hétérogène, pauvre dans un territoire, riche dans un autre.

Maladie**Synonymie****BIERMER (ANÉMIE DE)****Définition**

C'est une gastrite atrophique auto-immune responsable d'une carence en vitamine B12 par malabsorption liée à un déficit en facteur intrinsèque (FI) gastrique.

- Carence en vitamine B12, liée au déficit en FI.
- Maladie auto-immune, se dirigeant contre les cellules pariétales de l'estomac et contre le facteur intrinsèque.
- Associée à d'autres maladies immunologiques : thyroïdites, diabète, vitiligo.
- Débute rarement avant 40 ans, en général entre 60 et 70 ans.

Signes cliniques

- Maladie progressive (diminution des réserves sur 4 ans).
- Syndrome anémique :
 - très progressif, souvent absent ;
 - parfois aspect particulier : teint subictérique, cheveux gris, visage bouffi (attention aux erreurs diagnostiques).
- Syndrome digestif :
 - glossite : langue décapillée, sèche, lisse ; gêne douloureuse à l'alimentation ;
 - diarrhée ;
 - douleur gastrique rarement.
- Syndrome neurologique :
 - exceptionnel aujourd'hui car il est diagnostiqué plus tôt ;
 - dû au déficit en vitamine B₁₂.
- Myélite entraînant une paraplégie spasmodique :
 - atteintes pyramidale et cordonale postérieure (sensibilité profonde) ;
 - quand le syndrome neurologique est installé, la régression des symptômes par apport de vitamine B₁₂ est très modeste.

Signes biologiques

- Hémogramme (très révélateur) :
 - anémie macrocytaire ;
 - anémie arégénérative ;
 - neutropénie : assez fréquente ;
 - thrombopénie.

Ce qui définit une pancytopenie.

- Myélogramme : moelle riche mégaloblastique.

Bilans complémentaires

- Dosage sérique de vitamine B₁₂ : effondrement.
- Dosage de la gastrine : augmentation (+++).
- Augmentation dans deux circonstances : Biermer et syndrome de Zollinger-Ellison.
- Ac antifacteur intrinsèque, anti-estomac.
- Fibroscopie pour dépister un état précancéreux : gastrite atrophique.

Remarque :

- achylie = diminution de sécrétion gastrique ;
- achlorhydrie = diminution de l'acidité.

• Test de Schilling :

- a pour but de démontrer le déficit d'absorption de vitamine B₁₂ et le déficit en facteur intrinsèque ;
- consiste à mesurer l'absorption de vitamine B₁₂ en différentes étapes :
 - injection IM d'une dose importante de vitamine B₁₂ pour saturer ;
 - absorption par la bouche de vitamine B₁₂ marquée isotopiquement au cobalt 159 ;
 - dosage de vitamine B₁₂ dans les urines des 24 heures.

Remarque : ce test n'est pas à faire dans les cas typiques.

Traitement

Une injection intramusculaire, de 1 000 µg par semaine d'hydroxocobalamines, pendant 2 mois. Par la suite, une injection mensuelle ou même trimestrielle est suffisante.

Ce traitement doit réparer l'anémie et reconstituer les réserves. Il doit être administré par voie parentérale. Il doit entraîner, entre le 4^e et 7^e jour, une « crise réticulocytaire » (réticulocytes : 400 à 500 G/L). L'hémogramme se normalise en 2 mois environ. Les symptômes qui vont disparaître sont :

- les troubles digestifs (glossite de Hunter) ;
- les troubles hématologiques ;
- plus lentement, les troubles neurologiques.

Persisteront définitivement : atrophie gastrique avec absence de sécrétion acide et FI ; donc le test de Schilling restera pathologique. De même, les stigmates d'auto-immunité persisteront.

La maladie de Biermer impose un traitement à vie par la vitamine B₁₂ et une surveillance gastrique (fibroscopie) tous les 3 à 4 ans.

En cas d'arrêt de la substitution en vitamine B₁₂ parentérale, la rechute survient 2 à 3 ans plus tard avec des troubles neurologiques qui peuvent être irréversibles.



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques



maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☐ N	☒ A	☐ D	Érythroblastes	présence		
C.C.M.H.	☐ N		☒ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☐ N	☒ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☐ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☐ N	☒ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☒ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

mégaloocytes
fer sérique
anticorps anti-facteur intrinsèque
anticorps anti-estomac
gastrine

Examens en diminution

vitamine B₁₂
facteur intrinsèque

Autres milieux biologiques

Myélogramme :
moelle riche mégaloblastique.

Liquide gastrique :
• achylie = diminution de sécrétion gastrique ;
• achlorhydrie = diminution de l'acidité.

Test de Schilling :
• a pour but de démontrer le déficit d'absorption de vitamine B₁₂ et le déficit en facteur intrinsèque ;
• consiste à mesurer l'absorption de vitamine B₁₂ en différentes étapes :
- injection IM d'une dose importante de vitamine B₁₂ pour saturer ;
- absorption par la bouche de vitamine B₁₂ marquée isotopiquement au cobalt 159 ;
- dosage de vitamine B₁₂ dans les urines des 24 heures.
=> Remarque : ce test n'est pas à faire dans les cas typiques.

Maladie

Synonymie

DÉFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE DÉSHYDROGÉNASE (G6PD)**HÉRÉDITAIRE : TRANSMISSION RÉCESSIVE LIÉE AU SEXE****Définition**

- C'est l'enzymopathie la plus répandue, à transmission récessive liée au sexe (chromosome X) touchant plus de 100 millions d'individus dans le monde.
- Elle est liée à un défaut d'élimination des peroxydes d'où l'hémolyse en présence d'agents oxydants (médicaments...).
- Elle est surtout retrouvée chez les sujets noirs, mais elle atteint aussi les populations méditerranéennes ou d'Extrême-Orient.
- Plus de 200 variants enzymatiques sont décrits. Il existe deux enzymes A (sujets noirs) et B (sujets méditerranéens) qui diffèrent par un acide aminé.
- Dans les déficits méditerranéens, il y a diminution de l'activité enzymatique B (le plus courant). Chez les sujets noirs, en général, on retrouve une instabilité de l'enzyme A.

Signes cliniques

Ce sont les signes de toute **hémolyse chronique : splénomégalie, troubles de croissance, lithiase biliaire, ictère.**

Le plus souvent, les crises hémolytiques aiguës sont déclenchées par des facteurs exogènes (infections, acidose, médicaments, absorption de fèves...). Parfois, le déficit se révèle par une anémie hémolytique chronique ou par une anémie néonatale.

On retrouve une hémolyse intravasculaire, par altération de la membrane du GR, et intrasplénique (séquestration des hématies contenant des corps de Heinz).

Signes biologiques

- L'hémogramme montre une **anémie profonde**, normocytaire, normochrome. La morphologie des GR est souvent normale, mais des sphérocytes ou des GR fantômes peuvent se voir dans les cas sévères. Une leucocytose avec discrète myélémie peut être observée comme au cours de toute hémolyse aiguë. Les plaquettes sont normales.
- Mise en évidence de corps de Heinz en l'absence puis en présence d'un agent oxydant, la phénylhydrazine, qui est un bon élément d'orientation, non spécifique.
- Seul le dosage de l'activité enzymatique en spectrophotométrie affirme le déficit (mesure du taux de réduction du NADP^+ en NADPH^+ lorsque l'hémolysat à étudier est incubé en présence de G6PD). Il doit être réalisé avant toute transfusion. Activité : < 5 % pour le type B-, 5 à 15 % pour le type A-.

S'il est réalisé au décours d'une crise, il faut tenir compte du taux de réticulocytes.

Traitement

Le déficitaire en G6PD n'a pas besoin de traitement, en dehors d'un épisode hémolytique aigu qui nécessitera des transfusions. Il s'agit au contraire d'un problème de prévention.

Ce sont certains aliments ou certains médicaments oxydants, prescrits pour traiter une autre affection, qui, chez le sujet déficitaire, vont entraîner un accident de type anémie. Cette crise survient en général dans les 24 heures qui suivent l'absorption de l'aliment ou du médicament déclenchant. Elle peut se manifester par de la fièvre, des maux de tête ou de ventre.

La prévention de ces accidents d'anémie hémolytique doit se faire grâce à une information claire et précise de tous.

Il convient d'éviter :

- certains aliments :
 - les fèves, quelle qu'en soit la forme (surtout les fèves crues) ;
 - les boissons contenant de la quinine ;
- certains médicaments : schématiquement, il en existe deux sortes :
 - médicaments contre-indiqués de façon formelle et qui ne doivent jamais être prescrits chez un déficitaire par exemple : les sulfamides ;
 - certains médicaments qui ne sont dangereux que s'ils sont prescrits à des doses supérieures aux doses usuelles (par exemple l'aspirine) ;
- certaines substances ou produits, comme le naphtalène, ou le henné.

Mais la sensibilité individuelle vis-à-vis d'un produit oxydant donné est tout autant imprévisible que mal comprise. Les substances énumérées ne sont pas exhaustives et pas nécessairement dangereuses chez tous les sujets déficients en G6PD, en raison de la variabilité et du polymorphisme de l'affection.

Ces médicaments, produits de santé et aliments dangereux pour les déficients en G6PD doivent figurer sur un document que chaque déficitaire et ses parents doivent porter sur eux afin qu'il soit présenté systématiquement à tout professionnel de santé qui sera amené à soigner la personne (médecin traitant, chirurgien, dentiste, infirmière, pharmacien, médecin scolaire, etc.).



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie constitutionnelle

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	présence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☒ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☐ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☐ N	☒ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☒ A	☐ D	Bilirubine libre	☐ N	☒ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☒ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en diminution

glucose-6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie

Synonymie

DÉFICIT EN PYRUVATE-KINASE (PK)

HÉRÉDITAIRE/TRANSMISSION AUTOSOMALE RÉCESSIVE

Définition

- Déficit enzymatique le plus fréquent après celui en G6PD.
- Observé dans toutes les races.
- Anémie hémolytique congénitale chronique non sphérocytaire liée à une diminution de l'adénosine triphosphate (ATP) intraérythrocytaire responsable de l'hémolyse (déficit de la pompe à sodium).
- Concerne quelques milliers de sujets dans le monde.
- Est de transmission autosomale récessive.

Signes cliniques

Ce sont les signes de toute **hémolyse chronique : splénomégalie, troubles de croissance, lithiase biliaire, ictère.**

Signes biologiques

- Anémie hémolytique chronique non sphérocytaire, d'intensité variable, normochrome, normocytaire, régénérative.
- Autohémolyse des hématies après 48 h à 37 °C très augmentée, corrigée par l'ATP, pas par le glucose.
- Mesure de l'activité enzymatique : on obtient de 0 à 30 % de la normale.

Traitement

La splénectomie a un effet favorable en améliorant le degré de l'hémolyse et de l'anémie. On évite de splénectomiser les petits enfants avant 5-7 ans pour éviter les risques infectieux secondaires.

Chez les patients splénectomisés, la numération des réticulocytes est plus importante et peut atteindre 70 %, par une survie plus longue des réticulocytes déficitaires en PK après splénectomie.



Photos

Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie constitutionnelle

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☐ N	☒ A	☐ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☐ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☒ A	☐ D	Bilirubine libre	☐ N	☒ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☒ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

fer sérique

Examens en diminution

pyruvate kinase

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie

Synonymie

DRÉPANOCYTOSE (FORMES HOMOZYGOTE ET HÉTÉROZYGOTE)**HÉMOGLOBINOSE S****Définition**

- La drépanocytose est caractérisée par la présence d'HbS (la plus fréquente des Hb anormales) et par des anomalies morphologiques des GR (aspect en faucilles dès que les hématies sont privées d'oxygène).
- Mutation à transmission héréditaire autosomale récessive : l'acide glutamique est remplacé par la valine sur la chaîne β : $\text{HbS} = \alpha\beta_2^{\text{Glu}6 \rightarrow \text{Val}}$.
- **Forme homozygote : HbS seule.**
- **Forme hétérozygote : HbA1 + HbS.**
- Surtout chez les sujets de race noire (ceinture sicklémique) : plus de 50 millions de porteurs du gène drépanocytaire dans le monde.
- Physiopathologie :
 - l'HbS désoxygéné précipite sous forme de filaments, entraînant la falciformation irréversible si la privation d'oxygène dure longtemps ;
 - les drépanocytes sont rigides avec risque de microthromboses ;
 - les GR sont détruits dans le système réticulo-endothélial, avec hyperhémolyse.

Signes cliniques

- Diagnostic des formes homozygotes effectué en général avant l'âge de 18 mois (pas avant 3 mois à cause du pourcentage d'HbF).
- Signes d'une anémie hémolytique chronique avec pâleur, ictère modéré, splénomégalie puis involution splénique (infarctus).
- Retard staturo-pondéral.
- **Manifestations neurologiques, pulmonaires, cardiaques.**
- **Épilepsie**, décollement de rétine possible.
- **Syndrome néphrotique, hématurie.**
- Localisations **osseuses** : crises de gonflement douloureux des extrémités des doigts et mains, pieds, tuméfaction des membres avec parfois une **nécrose** de la tête fémorale..

Infections à répétition

- Crises vaso-occlusives dues à des accès de falciformation *in vivo*, avec douleurs osseuses brutales (ou abdominales).
- Crises de déglobulisation parfois mortelles.
- Dans les formes hétérozygotes, pas d'accidents aigus, mais atteinte tubulaire **rénale**.
- Risque majeur d'ordre génétique (dépistage, conseil génétique).
- Signes radiologiques. Ce sont ceux de toutes les anomalies hémolytiques constitutionnelles :
 - épaissement de la voûte crânienne ;
 - aspect caractéristique en poils de brosse à la radiographie.

Signes biologiques

- Hémogramme :
 - anémie régénérative normochrome, aniso-poïkilocytose, quelques érythroblastes circulants sont possibles ;
 - drépanocytes : 5 à 40 %. Test d'Emmel ou test de falciformation (1 goutte de sang + métabisulfite de sodium induit la falciformation des GR) ;
 - leucocytes et plaquettes : normaux.
- Myélogramme : hyperplasie érythroblastique.
- **Électrophorèse de l'Hb :**
 - dans les formes homozygotes : HbS > 90 % et pas de HbA1, HbA2 : 2-4 %, HbF variable : 1-15 % ;
 - dans les formes hétérozygotes : HbA : 55-60 %, HbS : 40-45 %, HbA2 : 2-3 %.
- Test de solubilité d'Itano : hydrosulfite Na + tampon phosphate + hémolysat : HbS se polymérise, précipite avec l'apparition d'un trouble.

Traitement

- Les transfusions se discutent pour des taux d'hémoglobine < 7 g/dL, en utilisant des concentrés érythrocytaires phénotypés et filtrés.
- Le maintien d'une bonne hydratation est primordial.
- Les antalgiques sont adaptés à l'intensité des douleurs : paracétamol, aspirine, dextropropoxyphène (Di-Antalvic®), nalbuphine (Nubain®)...
- Les antibiotiques sont utilisés en fonction des localisations et des germes (pneumocoques, *Haemophilus*, salmonelles, mycoplasmes, staphylocoques...).
- En cas de falciformation, on utilise : anticoagulants, antiagrégants, vasodilatateurs, oxygène hyperbare...



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie constitutionnelle

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	présence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☐ N	☒ A	☐ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☐ D	Hb anormale	présence		
Leucocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☒ A	☐ D	Bilirubine libre	☐ N	☒ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☐ N	☒ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

hématies falciformes
hémoglobine fœtale (HbF)
hémoglobine S (Hb S)

fer sérique

Examens en diminution

haptoglobine

Autres milieux biologiques

Diagnostic prénatal par *polymerase chain reaction* (PCR).

Myélogramme :

augmentation des érythroblastes.

Urines :

hématurie (syndrome néphrotique).

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie

Synonymie

ELLIPTOCYTOSE CONSTITUTIONNELLE

Définition

L'elliptocytose est la présence d'elliptocytes dans le sang. Les elliptocytes sont des hématies (globules rouges) se présentant sous la forme d'ellipse dont les deux extrémités sont arrondies et les parois latérales peu bombées. On parle également d'ovalocytose. L'hémoglobine (protéine associée à du fer permettant le transport de l'oxygène et du gaz carbonique dans le sang) est normale. Le gène responsable de cette pathologie a été isolé et est situé sur le chromosome identique à celui où se situe le gène du facteur Rhésus. Plus précisément, la forme de ces globules rouges est due à la présence, sous la membrane qui les délimite, d'une « armature » relativement rigide.

Signes cliniques

Les nouveau-nés présentent une *anémie* plus ou moins grave à la suite de la destruction des globules rouges par éclatement (hémolyse).

L'elliptocytose est une maladie héréditaire que l'on classe habituellement selon sa gravité en :

- **formes relativement légères (frustes)** ne s'accompagnant pas de symptômes et dont la découverte se fait généralement fortuitement ;
- **formes discrètes** qui se caractérisent par un éclatement des globules rouges (hémolyse) s'accompagnant d'une augmentation de volume de la rate (**splénomégalie**) et d'une jaunisse (**ictère**), juste après la naissance ;
- **formes dites hétérozygotes** (l'enfant ne reçoit qu'un gène anormal de l'un des deux parents) qui évoluent vers la forme fruste précédemment décrite ;
- **formes homozygotes** (l'enfant reçoit le gène anormal du père et de la mère) qui nécessitent l'ablation de la rate.

Signes biologiques

Plus particulièrement, l'héogramme montre que 15 %, voire plus des hématies présentent une hémolyse. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence au microscope, après prélèvement, de globules rouges qui apparaissent sous forme ovale. Ces hématies présentent une particularité : elles sont fragiles à une certaine température, on appelle cela la sensibilité thermique des hématies. Autrement dit, elles se fragmentent dès que la température atteint 40 à 45 °C.

Traitement

Transfusions de concentrés de globules quand il existe une anémie sévère et parfois une splénectomie.



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

	★ ★ ★ ★ ★	maladie constitutionnelle					
Hématies	☒ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☒ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☒ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☐ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☐ D	Bilirubine libre	☒ N	☒ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☒ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

elliptocytes
fer sérique

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie

Synonymie

FANCONI (MALADIE DE)

ANÉMIE DE FANCONI

Définition

Maladie autosomique récessive associée à une instabilité chromosomique, l'anémie de Fanconi (AF) est marquée par une hétérogénéité phénotypique qui inclut une insuffisance médullaire, un syndrome malformatif variable, une propension à développer des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et une hypersensibilité cellulaire aux agents pontant l'ADN. Cette dernière caractéristique permet d'étudier les mécanismes à la base de la maladie et sert aussi au diagnostic clinique. L'AF a été trouvée dans tous les groupes ethniques, son incidence est estimée à 1/350 000 naissances.

Signes cliniques

Il existe une pancytopenie, une anémie aplasique progressive, diverses **malformations congénitales (malformations du squelette, hyperpigmentation, anomalies urogénitales, rénales et cardiaques)** et surtout une prédisposition élevée aux LAM. Les troubles hématologiques dus à un dysfonctionnement de la moelle osseuse n'apparaissent en moyenne que vers l'âge de 7 ans, ils peuvent exceptionnellement se révéler très tôt dès la naissance ou plus rarement très tard à l'âge de 40 ans.

Signes biologiques

- Thrombopénie constante, isolée ou associée à une neutropénie et/ou à une anémie normochrome, souvent macrocytaire, arégénérative.
- Myélogramme et biopsie médullaire montrent une moelle pauvre.
- Caryotype des lymphocytes qui montre un taux élevé de cassures chromosomiques spontanées, amplifiées par les agents alkylants.

Traitement

La greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon ombilical reste à ce jour le principal traitement relativement efficace de la défaillance hématologique typique de l'AF. La thérapie cellulaire à l'aide de cellules souches isolées, ainsi que la thérapie génique font l'objet de recherches qui n'ont pas encore abouti.



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★			maladie constitutionnelle		
Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N ☐ A ☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence
C.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Lymphoblastes	absence
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence
Plaquettes	☐ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence
Leucocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Ferritine	☒ N ☐ A ☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N ☐ A
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A	☐ D	L.D.H.	☒ N ☐ A
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Protéines totales	☒ N ☐ A
Lympho hyperbaso	absence				

Examens en augmentation

fer sérique
temps de saignement

Autres milieux biologiques

Myélogramme et **biopsie médullaire** montrent une moelle pauvre.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie

Synonymie

HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (HPN)**MARCHIAFAVA MICHELI (MALADIE DE)****Définition**

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une affection rare, atteignant surtout l'adulte, résultant d'une mutation clonale acquise du gène *PIG-A* impliqué dans la synthèse d'un sucre, le glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI), qui sert d'ancrage aux protéines membranaires. L'hypersensibilité des hématies à l'action hémolytique du complément activé est expliquée par l'absence d'ancrage du DAF (*decay accelerating factor*), impliqué dans la dégradation du complément. L'anomalie, clonale, porte en fait sur l'ensemble des lignées myéloïdes.

Signes cliniques

La maladie peut survenir d'emblée, sous forme d'anémie hémolytique acquise, ou secondairement, par apparition d'un clone HPN au cours d'une aplasie médullaire. Les poussées d'hémolyse avec hémoglobinurie surviennent surtout la nuit, à la faveur de la baisse du pH sanguin. L'évolution peut être émaillée de complications infectieuses ou thromboemboliques portant sur les gros troncs veineux, notamment du système porte ; elle peut se faire finalement vers l'insuffisance médullaire grave, voire exceptionnellement vers la leucémie aiguë, mais des formes très longtemps stables, voire régressives sont possibles.

Signes biologiques

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hyperhémolyse *in vitro* en présence de solutions acides (test de Ham-Dacie) ou de sucrose, et surtout sur la cytométrie en flux montrant la baisse de l'expression de CD16 par les granulocytes, de CD14 par les monocytes, de CD55 et de CD59 sur les hématies et les granulocytes, qui sont tous des antigènes membranaires GPI-dépendants.

Traitement

Le traitement se limite à des transfusions de sang phénotypé, filtré et pauvre en plasma. Le seul traitement curatif, dans les formes graves, est l'allogreffe de moelle osseuse.



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☒ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☒ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☒ A	☒ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☐ N	☒ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☐ N	☒ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

fer sérique
hémoglobine libre plasmatique

Examens en diminution

haptoglobine

Autres milieux biologiques

Urine :

hémoglobinurie et urobilinurie.

Signes biologiques :

le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hyperhémolyse *in vitro* en présence de solutions acides (test de Ham-Dacie) ou du sucrose, et surtout sur la cytométrie en flux montrant la baisse de l'expression de CD16 par les granulocytes, de CD14 par les monocytes, de CD55 et de CD59 sur les hématies et les granulocytes, qui sont tous des antigènes membranaires GPI-dépendants.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie
Synonymie
HODGKIN (MALADIE DE)
Définition

La maladie de Hodgkin est une maladie maligne du système lymphatique observée surtout chez l'adulte jeune, l'adolescent et le grand enfant. La maladie est essentiellement évoquée devant des ganglions suspects. Les examens radiologiques et biologiques viennent confirmer le diagnostic et permettre de définir l'extension de la maladie, selon la classification d'Ann Arbor. Cette classification va déterminer les choix thérapeutiques.

Plus de 90 % des enfants atteints d'une maladie de Hodgkin ont une évolution favorable de leur maladie sous traitement, pris en charge par une équipe d'oncologie pédiatrique rompue au traitement de la maladie de Hodgkin de l'enfant.

La radiothérapie, tout d'abord utilisée seule et maintenant en association avec la chimiothérapie, a transformé le pronostic de cette maladie de façon parallèle chez l'adulte et chez l'enfant. Les schémas de traitement ont pour objectif la poursuite de l'amélioration de la survie dans les quelques formes qui restent de pronostic moins favorable, mais surtout la désescalade thérapeutique dans les formes de pronostic favorable.

Chaque année, le nombre de nouveaux cas de maladie de Hodgkin chez l'enfant de moins de 20 ans est de 12,1 par million. Elle est cependant rare chez l'enfant de moins de 15 ans (5 à 10 % des cas) et reste tout à fait exceptionnelle avant l'âge de 2 ans. Ce nombre augmente avec l'âge : de moins de 1 par million chez les enfants de moins de 5 ans à 32 par million chez les adolescents entre 15 et 19 ans. Il existe une prédominance masculine qui diminue avec l'âge : avant l'âge de 7 ans, les filles sont rarement touchées alors qu'autour de la puberté, le nombre de filles et de garçons atteints tend à être similaire.

La maladie de Hodgkin est plus fréquente chez les sujets ayant des défenses immunitaires diminuées, que cela soit génétiquement transmis ou acquis. Bien qu'exceptionnelles, des maladies de Hodgkin « secondaires » survenant après guérison d'une leucémie aiguë ou après traitement immunosuppresseur pour une greffe d'organe, peuvent se voir.

À ce jour, il n'y a ni cause, ni facteur favorisant de la maladie de Hodgkin clairement identifié. Le virus d'Epstein-Bar, virus de la mononucléose infectieuse, joue certainement un rôle important qui n'est cependant pas encore élucidé.

Signes cliniques

Adénopathie souvent cervicale, parfois profonde médiastinale

La maladie de Hodgkin sera essentiellement évoquée devant des ganglions suspects au niveau du cou (adénopathies cervicales). Ces ganglions peuvent longtemps être considérés comme banals et ce, d'autant plus qu'ils peuvent évoluer lentement et s'améliorer spontanément, mais transitoirement. Des ganglions situés sous les bras ou dans le pli de l'aîne sont rarement révélateurs.

Les ganglions du médiastin sont le plus souvent touchés au diagnostic. Cela est visible à la simple radiographie de thorax.

On retrouve parfois un essoufflement à l'effort, une toux. De manière exceptionnelle, on observe des signes de compression qui associent un gonflement et une coloration violacée de la peau du visage et du cou et des difficultés respiratoires.

Le diagnostic peut aussi être évoqué devant des signes généraux tels une fièvre, des sueurs nocturnes, une fatigue générale avec un amaigrissement. Ces signes témoignent de l'évolution de la maladie et conduisent à un bilan radiologique qui orientera le diagnostic.

La maladie peut se révéler plus rarement par des signes trompeurs : une masse ganglionnaire volumineuse et palpable sous le diaphragme, des complications neurologiques, comme une compression de la moelle épinière ou celle d'un gros nerf, ou un besoin inexplicable de se gratter.

En résumé, trois situations différentes doivent faire évoquer une maladie de Hodgkin :

- le plus souvent, des ganglions suspects dans le cou ;
- moins fréquemment, des signes généraux ;
- exceptionnellement, une compression liée au ganglion atteint.

Stratégie diagnostique et bilan de l'extension tumorale

Devant cette suspicion d'atteinte tumorale ganglionnaire, on réalise une radiographie thoracique qui montrera, très souvent, l'atteinte ganglionnaire du médiastin. Le patient sera ensuite confié à une équipe exercée à la prise en charge spécifique de ces lymphomes de l'enfant qui va mesurer l'extension tumorale et définir les facteurs pronostiques, par l'imagerie et un bilan biologique, puis mettre en route une stratégie thérapeutique adaptée.

Quels que soient les signes présentés initialement par l'enfant, l'extension de la maladie conditionne le choix du traitement et doit donc être soigneusement appréciée.

Le bilan de l'extension tumorale, une fois réalisé, va permettre de donner une classification de la maladie, réalisée selon celle d'Ann Arbor en 1971. Selon cette classification, on mettra en place une stratégie thérapeutique adaptée.

La classification d'Ann Arbor prend en compte :

- l'extension de la maladie (en constituant des stades de I à IV) ;
- les signes généraux (classification A ou B) ;
- l'éventuelle extension aux organes de voisinage (définissant une classe de I à III).

Actuellement, la classification histologique, parfois réalisée, n'a plus d'influence sur le traitement à choisir.

Signes biologiques

1. Sanguins

Le bilan biologique doit comporter une numération des cellules sanguines qui peut montrer une augmentation des globules blancs, en particulier des globules blancs dits éosinophiles, une diminution des lymphocytes et des plaquettes. La présence d'une anémie peut être le signe d'une atteinte de la moelle osseuse, mais peut aussi s'observer en cas d'augmentation importante du volume de la rate (splénomégalie).

La vitesse de sédimentation est d'autant plus élevée qu'il existe une extension de la maladie et des signes généraux d'évolution.

On retrouve souvent un syndrome inflammatoire avec hyperfibrinémie, hyperalpha 2 globulinémie et hypoalbuminémie.

2. Biopsie ganglionnaire

La biopsie ganglionnaire permet le diagnostic du type histologique et montre la présence de **cellules de Sternberg**, plus ou moins associée à une réaction inflammatoire

3. Biopsie médullaire

Pour les patients ayant une maladie étendue (de stade III ou IV ou avec des signes généraux), on va rechercher une atteinte de la moelle par une biopsie médullaire. L'atteinte de la moelle osseuse est le plus souvent localisée, rarement massive. L'examen des cellules de la moelle permet de retrouver les **cellules dites de Reed-Sternberg**, à la base du diagnostic de la maladie.

Comme l'atteinte osseuse, cette atteinte médullaire est d'autant plus rare qu'il n'existe pas de signes généraux et que l'extension de la maladie est limitée.

Traitement

Le pronostic de la maladie de Hodgkin est globalement très favorable avec une survie globale à 5 ans des enfants et adultes de moins de 20 ans de 91 %. Cela est le résultat d'une évolution de la stratégie thérapeutique vers une chimiothérapie prépondérante et sur mesure, associée à une radiothérapie réservée aux masses ganglionnaires volumineuses.

Traitement des formes localisées de la maladie (stades I-II, de la classification d'Ann Arbor)

Elles ont un pronostic vital excellent et l'enjeu des traitements est de diminuer le poids du traitement sans compromettre la survie.

Le traitement s'adapte à la réponse du patient.

On commence le traitement par 4 cures de VBVP (vinblastine, bléomycine et VP16). Sur la mesure initiale du médiastin, sur deux ou trois dimensions, on évalue le pourcentage de diminution de surface ou de volume. Si la réponse est supérieure à 70 %, on irradie les territoires initialement envahis à la dose de 20 Gy. Dans le cas contraire, on intensifie la chimiothérapie avec deux cures d'OPPA (oncovin, procarbazine, prednisone, adriamycine). À l'issue de ces deux cures, et selon la réponse ($>$ ou $<$ 70 %), on décide de la dose de la radiothérapie : 20 Gy pour les bons répondeurs et 40 Gy pour les mauvais répondeurs. Avec cette stratégie thérapeutique, on évite l'administration d'agents de chimiothérapie plus toxiques à une grande majorité de patients (environ 85 %). La survie globale est de 97,5 % et la survie sans récurrence de 91 %. Cette survie représente une notion statistique, définie à partir de l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier.

Traitement des maladies de Hodgkin de stade III

Le traitement des patients ayant une maladie de Hodgkin de stade III (atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme) comprend deux cures de MOPP1 et deux cures d'ABVP. Lorsque la réponse est satisfaisante, l'irradiation postchimiothérapie est de 20 Gy. Dans le cas contraire, elle est de 40 Gy.

Avec ce traitement, la survie des patients à 5 ans est de 95 % et la survie sans récurrence est de 86 %.

Là aussi, la survie représente une notion statistique, définie à partir de l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier.

Sur l'ensemble des patients ayant une maladie de Hodgkin au stade III, le seul facteur pronostique identifié est l'existence d'une atteinte des viscères de proximité (stade III E). Les signes généraux d'évolutivité présents chez un tiers des patients (stades A ou B) n'ont pas d'impact sur la survie. Pour les stades III sans atteinte des viscères de proximité, 4 cures de chimiothérapie et une irradiation ganglionnaire à 20 Gy sont un traitement efficace et court avec un risque de toxicité à long terme probablement minime. Les formes avec une atteinte des viscères de proximité (stade III E) doivent être traitées plus intensément, c'est-à-dire comme les stades IV.

(suite p. 88)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

	★ ★ ★ ★ ★	maladie non héréditaire		
Hématies	☒ N	☐ A	☒ D	
Hématocrite	☒ N	☐ A	☒ D	
Hémoglobine	☒ N	☐ A	☒ D	
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	
Réticulocytes	☒ N	☒ A	☐ D	
Plaquettes	☒ N	☐ A	☒ D	
Leucocytes	☒ N	☒ A	☐ D	
Polynucléaires neutro	☐ N	☒ A	☐ D	
Polynucléaires éosino	☐ N	☒ A		
Lymphocytes	☐ N	☐ A	☒ D	
Lympho hyperbaso	absence			
Monocytes	☐ N	☒ A	☐ D	
Myélocytes		présence		
Myéloblastes		absence		
Érythroblastes		absence		
Lymphoblastes		absence		
Blastes		absence		
Plasmocytes		absence		
Hb anormale		absence		
Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D	
Bilirubine libre	☒ N	☐ A		
L.D.H.	☒ N	☒ A		
Protéines totales	☒ N	☐ A		

Examens en augmentation

vitesse de sédimentation (VS)
globulines alpha2
fibrinogène
CRP (C-réactive protéine)
haptoglobine

Examens en diminution

sérum albumine
immunoglobulines A (IgA)
immunoglobulines G (IgG)

Autres milieux biologiques

Biopsie ganglionnaire :

la biopsie ganglionnaire permet le diagnostic du type histologique et montre la présence de **cellules de Sternberg** plus ou moins associée à une réaction inflammatoire

Biopsie médullaire :

pour les patients ayant une maladie étendue (de stade III ou IV ou avec des signes généraux), on va rechercher une atteinte de la moelle par une biopsie médullaire. L'atteinte de la moelle osseuse est le plus souvent localisée, rarement massive. L'examen des cellules de la moelle permet de retrouver les **cellules dites de Reed-Sternberg**, à la base du diagnostic de la maladie.

Comme l'atteinte osseuse, cette atteinte médullaire est d'autant plus rare qu'il n'existe pas de signes généraux et que l'extension de la maladie est limitée.

Traitement des maladies de Hodgkin de stade IV

Aujourd'hui, le traitement comprend une chimiothérapie de type MOPP, associée à de l'adriamycine. L'irradiation complémentaire des viscères atteints est à discuter au cas par cas. La survie sans récurrence est de 81 % et la survie globale, de 94 %. Là encore, la survie représente une notion statistique, définie à partir de l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier.

Traitement des formes résistantes à la chimiothérapie initiale et des rechutes

Quelle que soit la chimiothérapie initiale utilisée, un très petit nombre de patients ne répond pas à ce traitement. Cette résistance initiale s'observe habituellement dans les formes étendues, de stades III ou IV. Ces formes rencontrées chez l'enfant sont communes à celles de l'adulte et leur prise en charge est similaire dans ces deux groupes d'âge.

Les aspects à considérer sont : la précocité de la rechute par rapport au moment du diagnostic, l'importance du traitement déjà administré et la survenue d'une rechute dans une région qui a déjà reçu de la radiothérapie. Ces rechutes seront traitées par le renforcement du traitement initial.

Ces rechutes sont actuellement des indications à une intensification de la chimiothérapie associée à une greffe de moelle ou de cellules souches périphériques. Les résultats observés chez l'enfant sont similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

Maladie**Synonymie****KAHLER (MALADIE DE)****MYÉLOME MULTIPLE****Définition**

Forme la plus fréquente des proliférations plasmocytaires malignes caractérisée par l'infiltration de la moelle osseuse par des plasmocytes synthétisant une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète, et par une grande fréquence des lésions osseuses lytiques.

Le myélome a une incidence de 2/100 000 et est responsable de 1 % des décès de cause maligne. L'homme est légèrement plus touché que la femme avec un âge moyen lors du diagnostic de 69 ans. La population noire est deux fois plus touchée. Pour l'instant, aucun facteur de risque n'a été individualisé. La cellule caractérisant la maladie est le plasmocyte, tantôt très immature, tantôt différencié sans critères de malignité, mais toujours monoclonal : tous les plasmocytes sécrètent le même type de chaîne lourde et/ou légère d'immunoglobuline.

L'oncogenèse passe certainement par une phase de sécrétion de l'immunoglobuline monoclonale sans manifestation clinique appelée gammopathie monoclonale bénigne (ou de signification indéterminée pour les Anglo-Saxons), au moins quatre fois plus fréquente que le myélome. Les raisons du passage entre la forme bénigne et maligne sont inconnues même si plusieurs modifications génomiques ou caryotypiques ont pu être individualisées, d'autant plus nombreuses que la maladie est évoluée.

L'interleukine 6 (IL-6) s'est révélée un facteur de croissance essentiel du myélome. Cette cytokine est sécrétée par les cellules de l'environnement plasmocyttaire avec action paracrine, mais aussi par les plasmocytes de façon autocrine.

- Les deux conséquences médullaires de la prolifération plasmocyttaire sont les cytopénies périphériques et la diminution de synthèse des immunoglobulines normales.
- L'atteinte osseuse du myélome résulte de la stimulation par des cytokines dont l'IL6 elle-même, entraînant une hyperactivité ostéoclastique au contact des foyers tumoraux avec insuffisance ostéoblastique.
- La production d'une immunoglobuline en grande quantité est rarement responsable d'une hyperviscosité sanguine (plus rare que dans le Waldenström) et surtout du dépôt de chaînes légères : néphropathie tubulaire et amylose viscérale. Habituellement, les immunoglobulines sont entières dans le sang périphérique, et on ne retrouve que les chaînes légères au niveau urinaire : c'est la protéinurie de Bence-Jones.

En pratique, le diagnostic de myélome repose sur la mise en évidence de **deux des trois** des éléments suivants :

- lésion osseuse significative ;
- plasmocytose médullaire significative ;
- excrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète, sérique et/ou urinaire.

Signes cliniques

Généralités

La clinique du myélome n'est pas spécifique de la maladie, mais le contexte (âge, altération de l'état général) et le fait que la maladie se manifeste rapidement au niveau biologique font qu'un bilan standard oriente rapidement vers le diagnostic.

Signes radiologiques

Les radiographies sont obligatoires même en l'absence d'anomalies du myélogramme : elles dépistent le possible plasmocytome. Les signes radiologiques sont recherchés par des clichés de l'ensemble du squelette comportant au moins un rachis, un crâne et un bassin. Ils sont dominés par l'ostéolyse qui représente 70 % des images pathologiques observées.

Plus rares sont les formes ostéoporotiques, exceptionnelles sont les ostéocondensations. L'ostéolyse concerne la partie antérieure des corps vertébraux, entraîne la formation de géodes osseuses au niveau des os longs, ou des classiques lacunes à l'emporte-pièce (sans condensation périlacunaire) du crâne. Les sites pathologiques visualisés par l'imagerie sont en règle supérieurs aux sites douloureux, et intéressent les régions riches en moelle. L'absence de signes radiologiques en présence de douleurs osseuses inflammatoires fait demander une imagerie en coupes qui révèle les atteintes infraradiologiques. En revanche, la scintigraphie osseuse n'est d'aucun intérêt en raison de l'absence habituelle de fixation.

Signes biologiques

1. Sanguins

L'augmentation de la VS, toujours > 50 mm à la 1^{re} heure et souvent > 100 mm en l'absence de contexte inflammatoire et infectieux évident, est très évocatrice. L'augmentation est liée à la sécrétion de l'immunoglobuline monoclonale, mais la VS peut être normale en cas de sécrétion uniquement de chaînes légères ou de myélome non excréteurs.

L'hypercalcémie (50 % des cas) est le reflet de la résorption ostéoclastique. L'augmentation des phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) et de l'ostéocalcine peut l'accompagner.

Dans le cadre d'une insuffisance médullaire avec au maximum une aplasie, l'anémie normocytaire normochrome a la particularité de présenter un aspect d'hématies en rouleaux à l'examen cytologique, cela est dû à l'hyperprotidémie.

mie. Leuconeutropénie et thrombopénie sont rares au diagnostic, plus fréquentes au cours de l'évolution. La plasmocytose sanguine survient en fin d'évolution et est modérée.

2. Myélogramme

Le myélogramme montre une plasmocytose médullaire anormale. Quantitativement, elle est significative au-delà de 30 % des éléments nucléés. Qualitativement, les anomalies sont l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique et l'existence d'un taux élevé de plasmoblastes parfois binucléés. La présence de corps de Russell intracytoplasmiques traduit la synthèse d'immunoglobuline.

3. Biopsie médullaire

Dans près de la moitié des cas au diagnostic, les anomalies constatées sont insuffisantes pour faire le diagnostic de myélome. Dans ce cas, le changement de site de ponction, mais aussi la biopsie ostéomédullaire ou une biopsie chirurgicale d'un foyer permettent parfois d'obtenir une réponse.

4. Urines

Le dosage d'une protéinurie doit être fait par un examen de laboratoire sous peine de la méconnaître.

5. Sérum

a) L'électrophorèse des protéines

Toute augmentation inexpiquée de la VS ou toute suspicion clinique de myélome doit la faire pratiquer. L'on peut alors retrouver une hyperprotidémie et, en cas d'excrétion d'une immunoglobuline entière, un pic étroit et symétrique de siège variable (β ou γ) selon l'immunoglobuline concernée. Une quantification est possible par intégration du diagramme. Dans 20 % des cas, l'examen est négatif.

b) L'immunofixation (ou encore l'immunoélectrophorèse)

Ces examens ont pour but d'affirmer le caractère monoclonal de la sécrétion en déterminant la classe d'immunoglobuline (A ou G) et le type de chaîne légère (kappa plus fréquente que lambda).

NB. Immunoélectrophorèse : peu chère, mais longue, difficile à interpréter.
Immunofixation : chère, rapide, sensible et plus facile à interpréter.

c) Dosage pondéral des immunoglobulines

Il sert plus à estimer la profondeur du déficit des autres immunoglobulines qu'à quantifier l'immunoglobuline anormale.

d) Recherche des anomalies urinaires, en particulier les chaînes légères urinaires

La classique détermination de la protéinurie thermolabile de Bence-Jones (BJ) a été remplacée par l'immunofixation des urines concentrées à la recherche d'immunoglobulines complètes ou de chaînes légères. Cela est particulièrement important dans le diagnostic d'un myélome à chaînes légères.

L'importance du taux de chaînes légères conditionne la survenue du rein myélomateux.

Au terme de ce bilan, on aura individualisé :

- les myélomes à immunoglobuline G (55 %) ;
- les myélomes à immunoglobuline A (26 %) ;
- les myélomes à chaînes légères (14 %) ;
- les myélomes à immunoglobuline D (3 %) ;
- les myélomes non excrétants (2 %) ;
- les exceptionnels myélomes à immunoglobuline M ou E.

Pronostic

Le myélome est une maladie constamment mortelle. Les traitements conventionnels donnent une espérance de vie en moyenne de 3 ans, mais qui varie de 1 à 10 ans : l'étude des facteurs pronostiques est donc essentielle. Il faut, dès à présent, mettre en avant l'importance pronostique de la masse tumorale et de la fonction rénale.

Selon l'âge

Les sujets âgés ont un pronostic plus sévère en raison de la sensibilité aux infections et d'une moins bonne tolérance aux traitements. En revanche, les sujets jeunes présentent souvent des formes plus agressives.

Selon le type immunochimique

Nous avons vu le cas particulier du myélome à chaînes légères (amylose et insuffisance rénale chronique).

Les formes à chaînes légères lambda sont plus sévères que les autres.

Selon le volume tumoral

Le volume tumoral est surtout apprécié par l'importance de l'hyperglobulinémie monoclonale. Les conséquences telles que l'anémie, l'hypercalcémie et les lésions ostéolytiques sont un reflet indirect du volume tumoral. Ces constatations sont à la base de la classification pronostique en 3 stades de Salmon et Durie.

Selon le degré de l'atteinte rénale

L'atteinte rénale n'est pas systématique, car elle est présente seulement dans 30 à 50 % des cas, mais peut être révélatrice comme nous l'avons vu. Son déterminisme est le plus souvent une néphropathie tubulo-interstitielle par dépôt tubulaire de chaînes légères. Une hypercalcémie, une hyperuricémie ou une amylose rénale peuvent aussi l'expliquer.

Elle aggrave le pronostic. Elle est donc à l'origine d'une sous-classification de celle de Salmon et Durie qui prend en compte la préservation (stade A) ou non (stade B) de la fonction rénale, avec une limite de la créatininémie située à 180 µm (20 mg/L).

Selon la cinétique de croissance tumorale

Elle fait appel à des techniques complexes qui, en pratique, ne sont pas faites.

Le pourcentage de plasmoblastes reflète l'agressivité du myélome. Les taux d'IL-6 et de son récepteur soluble ont une indication pronostique certaine, mais restent du domaine de l'expérimentation.

En revanche, la CRP est directement corrélée à l'activité de l'IL-6, contrairement à l'albuminémie qui lui est inversement corrélée.

Selon la valeur de la β 2-microglobuline

Elle serait un facteur pronostic indépendant.

Les formes sévères présentent des taux supérieurs à 4 mg/L, corrélés à la masse tumorale, mais aussi à la fonction rénale.

De nombreux autres facteurs biologiques peuvent entrer en ligne de compte (lactodéshydrogénase [LDH] ou la thrombopénie initiale pour ne prendre que les plus simples), mais le plus simple est d'utiliser la classification de Salmon et Durie en lui adjoignant d'autres facteurs pronostiques tels que la CRP ou la β 2-microglobuline.

Traitement

Du fait du pronostic rapidement défavorable, il n'y a pas vraiment d'indication thérapeutique, seulement des contre-indications relatives aux traitements trop agressifs (insuffisance rénale chronique, insuffisance médullaire, âge...).

a) Traitements symptomatiques

- Traitement d'une hypercalcémie, des douleurs osseuses, traitement chirurgical d'une compression médullaire ou d'une fracture pathologique : parfois, la radiothérapie est utilisée à titre antalgique ou en cas de localisation immédiatement menaçante.
- Traitement de l'insuffisance rénale, parfois par épuration extrarénale.
- Transfusion de culots de globules rouges ou plaquettes.
- Antibiothérapie en cas d'infection (et parfois Pneumovax® pour certains).
- Traitement des douleurs osseuses par des AINS (en étant prudent sur la fonction rénale !).
- Traitement ostéoprotecteur par les bisphosphonates (alendronate, pamidronate, risedronate ou zolédronate ; voir question sur l'ostéoporose).
- Traitement de l'hyperviscosité par les plasmaphérèses.

b) Radiothérapie

Elle possède un effet antitumoral et antalgique.

c) Polychimiothérapies

Les alkylants comme le melphalan ou le cyclophosphamide ont été les premiers utilisés dans le myélome en raison de leur efficacité. En dehors des corticoïdes, aucun autre agent n'est régulièrement efficace.

De fait, les protocoles actuels sont tous fondés sur l'association melphalan/prednisone (MP). L'adjonction d'alcaloïdes de la pervenche, de nitrosourées et d'anthracyclines est possible. Le protocole selon Alexanian est le

suivant : 1 mg/kg de melphalan réparti sur 4 jours par voie orale + prednisone 2 mg/kg/j, cure à renouveler toutes les 4 à 6 semaines.

Le protocole VAD (vincristine, adriamycine et dexaméthasone) est utilisé en cas de résistance aux alkylants et est à base de dexaméthasone à forte dose et de perfusion continue d'antimitotiques (vincristine et adriamycine). Il est de plus en plus utilisé en première intention.

Après obtention d'une phase de plateau, une chimiothérapie d'entretien ne semble pas utile.

d) Intensification thérapeutique

Elle est justifiée par un âge inférieur à 65 ans (la moitié des patients), devant l'absence d'amélioration pronostique par les polychimiothérapies conventionnelles :

- le melphalan à haute dose (140 mg/m²) nécessite l'utilisation de cellules souches et d'un facteur de croissance hématopoïétique en raison d'une lourde toxicité. Les cellules souches sont recueillies par prélèvement de moelle ou cytophérèse périphérique et ce traitement s'apparente donc à une autogreffe ;
- les traitements myéloablatifs comme le melphalan à la dose de 200 mg/m² ou l'association du melphalan à haute dose et de l'irradiation corporelle totale sont encore plus toxiques, mais peuvent actuellement être proposés en première intention.

e) Greffe de moelle

L'autotransplantation ou l'allotransplantation peuvent être proposées.

Elles peuvent être proposées en première intention. Les complications spécifiques (toxicité des conditionnements, immunosuppression, maladie du greffon contre l'hôte [GVH]) limitent leur utilisation aux sujets de moins de 50 ans. La nécessité de disposer d'un donneur HLA identique dans la fratrie fait que l'allogreffe n'est utilisée que chez un nombre très limité de patients. La thalidomide est actuellement prescrite dans cette indication à la dose de 100 à 600 mg/j, par voie orale, en cas de myélome résistant. Bien sûr, l'administration de ce traitement nécessite une contraception efficace chez la femme.

Des essais sont actuellement en cours pour l'utilisation du thalidomide dans d'autres hémopathies (myélofibrose...).

f) Résultats

L'efficacité des protocoles MP varie entre 40 et 60 %. Cependant, la durée médiane de rémission est de 2 ans avec rechute inévitable. Les guérisons sont exceptionnelles.

L'adjonction d'autres antimitotiques permet de meilleures réponses initiales, mais la survie n'est que peu modifiée.

(suite p. 96)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	présence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☒ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☐ N	☒ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

béta-2 microglobuline
vitesse de sédimentation (VS)
calcium (N)
immunoglobulines A (IgA) (N)
immunoglobulines E (IgE) (N)
immunoglobulines G (IgG)(N)
cryoglobuline (N)
immunoglobulines D (IgD)(N)
ostéocalcine
CRP (C-réactive protéine)
fibrinogène

Examens en diminution

rapport albumine/globulines(N)
sérum albumine

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

- plasmocytose médullaire : plasmocytes supérieurs à 30 % ;
- aplasie possible.

Urines :

albumine thermosoluble de Bence-Jones.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Le véritable progrès vient des autogreffes de moelle qui donnent des meilleures rémissions complètes (20 à 30 % pour le melphalan à haute dose), et surtout une meilleure survie. Les efforts actuels tentent d'intensifier davantage les chimiothérapies et d'améliorer la qualité des greffons afin de diminuer au maximum la contamination par les plasmocytes.

Si, dans le cas d'une association à une chimiothérapie conventionnelle, les résultats de l'utilisation de l'interféron α sont contradictoires, ils sont réels dans le cadre d'un traitement d'entretien, mais nous ne savons pas encore si cela se traduit par un gain de survie.

Le traitement par thalidomide est prometteur.

Surveillance

Elle comprend la surveillance spécifique des effets secondaires des chimiothérapies, en particulier sur les lignées hématopoïétiques.

L'efficacité est surtout jugée sur le volume tumoral, mais aussi sur les critères qui ont fait le diagnostic (anémie, calcémie, lésions osseuses...).

La thalidomide peut être responsable de l'apparition de neuropathie, de somnolence, de confusion, de constipation et de thrombose veineuse.

Maladie

Synonymie

LEUCÉMIE À PLASMOCYTES

C'est la forme terminale de la maladie de Kahler.
Cf. fiche Maladie de Kahler.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques



maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	présence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☒ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Protéines totales	☒ N	☒ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

immunoglobulines A (IgA) (N)
immunoglobulines E (IgE) (N)
immunoglobulines G (IgG)(N)
immunoglobulines D (IgD)(N)
calcium
ostéocalcine
béta-2 microglobuline
créatinine
cryoglobuline
vitesse de sédimentation (VS)

Examens en diminution

sérum albumine
rapport albumine/globulines(N)

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

- plasmocytose médullaire : plasmocytes supérieurs à 30 % ;
- aplasie possible.

Urines :

albumine thermosoluble de Bence-Jones.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie**Synonymie****LEUCÉMIE À TRICHOLEUCOCYTES****Définition**

La leucémie à tricholeucocytes est une hémopathie lymphoïde chronique correspondant à la prolifération monoclonale d'une cellule B atypique. Elle est rare : environ 2 % de l'ensemble des leucémies.

Signes cliniques

- La fréquence maximale d'apparition se situe entre 40 et 60 ans avec une prédominance masculine.
- Les signes principaux sont :
 - une asthénie (en relation avec l'anémie) ;
 - des infections à répétition (en relation avec la neutropénie) ;
 - une splénomégalie présente dans 80 % des cas (atteignant au moins l'ombilic dans deux tiers des cas) ;
 - une hépatomégalie dans 10 à 20 % des cas ;
 - des adénopathies (très rares).

Signes biologiques

- **Hémogramme** : il existe le plus souvent un tableau de pancytopénie :
 - anémie normochrome normocytaire arégénérative :
 - hémoglobine : 8-12 g/dL ;
 - petite macrocytose possible ;
 - anémie arégénérative avec taux de réticulocytes $< 75 \times 10^9/L$;
 - thrombopénie : $< 150 \times 10^9/L$;
 - origine mixte : hypersplénisme, insuffisance de production (moelle envahie de cellules anormales) ;
 - leucopénie : GB inférieurs à 4 G/L :
 - neutropénie parfois franche (inférieure à 0,5 G/L), responsable des infections ;
 - monocytopénie, parfois quasi-absence de monocytes ;
 - il a parfois été décrit une petite érythroblastémie (rare).
- On retrouve souvent des tricholeucocytes sur le frottis sanguin, mais le nombre est faible (1 à 25 %) :
 - sur frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG), les tricholeucocytes ont une grande taille ($>$ grand lymphocyte), avec un rapport N/C assez bas lié à un cytoplasme d'abondance variable ;
 - le noyau est arrondi ou ovalaire, parfois encoché ou de contour irrégulier (chromatine plus fine que celle d'un lymphocyte, sans nucléole évident) ;

- le cytoplasme faiblement basophile est étendu, de contour irrégulier hérissé de fins prolongements. Il y a absence de granulations, sauf dans 5 % des cas où l'on observe une inclusion translucide en forme de bâtonnet (0,5-1 µm de large et 2-3 µm de long) correspondant à un complexe appelé ribosome-lamelle (mieux visible en microscopie électronique).

Du fait de la leucopénie, on peut effectuer une leucoconcentration pour rechercher les cellules anormales : laisser le tube de sang sédimenter 30 minutes, décanter le plasma dans un tube à hémolyse, centrifuger, étaler le culot ou cytocentrifuger (3 à 4 lames) puis colorer au MGG.

NB. Dans un petit nombre de cas (< 10 %) le nombre de leucocytes est normal, voire discrètement augmenté, avec nombreux tricholeucocytes (ne pas confondre avec la tricholeucocytose variante, qui est très hyperleucocytaire et qui est une forme particulière de leucémie proliférative : voir dans le diagnostic différentiel).

- **Cytochimies** : révélation dans le cytoplasme des tricholeucocytes d'une activité phosphatase acide (positive aussi dans les monocytes, lymphocytes T, et plasmocytes), mais qui a la particularité de ne pas être inhibée par l'acide L-tartrique, contrairement aux autres cellules (le tricholeucocyte est défini comme phosphatase acide positif, tartrate résistant).
- **Myélogramme et biopsie ostéomédullaire (BOM)** :
 - le **myélogramme** est peu contributif car l'os est très dur à la ponction et il y a souvent échec de l'aspiration du fait d'une myélofibrose. Quand on obtient des frottis médullaires, ils sont très pauvres en cellules, mais on y observe quelques tricholeucocytes ;
 - la **BOM** est indispensable : infiltration diffuse par les tricholeucocytes dans une moelle plutôt riche ; myélofibrose réticulinique et appauvrissement des lignées myéloïdes. La myélofibrose est grillageante et systématisée (mise en évidence : coloration spécifique de la fibrose : imprégnation argentique).
- **Immunophénotype des tricholeucocytes** :
 - le tricholeucocyte est une cellule B exprimant les molécules HLA-DR, CD19, 20, 22 ;
 - en outre sont positifs les CD25 (IL2-R), CD103, DBA44, CD11c, FMC 7 ;
 - en revanche sont négatifs les CD23, CD10, CD5 ;
 - l'Ig de surface est positive : souvent IgG, ou M ;
 - le score de Matutes est égal à 0 ou 1.
- **Biochimie** :
 - hypergammaglobulinémie polyclonale : existe dans 50 % des cas ;
 - un pic d'Ig monoclonale sérique est très rare (< 3 % des cas) (de nature IgM ou IgG).

(suite p. 104)



Photos

Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Cytologiques et biochimiques

	★ ★ ★ ★ ★	maladie non héréditaire					
Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☐ N	☐ A	☒ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☐ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☐ N	☒ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

tricholeucocytes

Autres milieux biologiques

Myélogramme et biopsie ostéomédullaire (BOM) :

- le myélogramme est peu contributif car l'os est très dur à la ponction et il y a souvent échec de l'aspiration du fait d'une myélofibrose. Quand on obtient des frottis médullaires, ils sont très pauvres en cellules mais on y observe quelques tricholeucocytes ;
- la BOM est indispensable : infiltration diffuse par les tricholeucocytes dans une moelle plutôt riche ; myélofibrose réticulinique et appauvrissement des lignées myéloïdes. La myélofibrose est « grillageante » et systématisée (m.e.e. = coloration spécifique de la fibrose : imprégnation argentique).

Immunophénotype des tricholeucocytes :

- le tricholeucocyte est une cellule B exprimant les molécules HLA-DR, CD19, 20, 22 ;
- en outre sont positifs les CD25 (IL2-R), CD103, DBA44, CD11c, FMC 7 ;
- en revanche sont négatifs les CD23, CD10, CD5 ;
- l'Ig de surface est positive : souvent IgG, ou M ;
- le score de Matutes est égal à 0 ou 1.

Histologie de la rate :

- on ne splénectomise les patients que dans de rares cas :
- infiltration splénique diffuse avec formation de pseudo-sinus (= lacs sanguins créés par le remplacement des parois des sinus par des tricholeucocytes) ;
- pulpe blanche atrophique.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

• **Cytogénétique :**

- une anomalie existe dans deux tiers des cas, mais le caryotype est difficile en pratique (peu de cellules, peu de métaphases) ;
- diverses anomalies peuvent être rencontrées plus fréquemment sur le chromosome 5 (trisomie, inversion péricentrique, 5q13).

• **Histologie de la rate.** On ne splénectomise les patients que dans de rares cas :

- infiltration splénique diffuse avec formation de pseudo-sinus (lacs sanguins créés par le remplacement des parois des sinus par des tricholeucocytes) ;
- pulpe blanche atrophique.

Forme variante

Forme rare correspondant plutôt à une forme cytologique de leucémie à prolymphocytes dont le cytoplasme est villeux : il y a splénomégalie, des cellules villeuses (prolymphocytes = noyau de lymphocyte avec un nucléole, villosités de la membrane cytoplasmique), mais l'hyperleucocytose est souvent majeure (> 50-100 G/L) ; les CD25, CD103 et DBA44 sont négatifs dans les prolymphocytes.

Traitement

Le traitement et le pronostic de la leucémie à tricholeucocytes ont été révolutionnés par l'introduction de l'interféron (autrefois on pratiquait la splénectomie, qui ne corrigeait pas l'insuffisance médullaire, mais elle peut encore se discuter devant une très volumineuse splénomégalie).

Avec l'interféron, le taux de réponses est > 70 % avec 20 à 30 % de rémissions complètes.

C'est un traitement long (1 an au minimum) avec plusieurs effets secondaires dont l'accentuation initiale de la neutropénie : bien surveiller l'hémogramme les premiers mois.

Avec les analogues des purines (inhibiteurs de l'adénosine désaminase), la durée du traitement est plus courte (3 mois ou 1 semaine selon le médicament : déoxycoformycine (pentostatine) ou 2 chlorodéoxyadénosine (cladribine).

Les taux de réponses complètes sont comparables dans les deux cas (90 %) avec un risque de rechute un peu moindre pour la pentostatine. Divers effets secondaires existent cependant, comme la diminution des lymphocytes CD4 pendant plusieurs mois, une neutropénie parfois profonde, une hypoplasie médullaire et une immunodépression (souvent 4-8 semaines). Il est nécessaire de réaliser une surveillance étroite de la neutropénie et d'être très actif devant tout signe fébrile.

Maladie**Synonymie****LEUCÉMIE AIGUË AVEC DIFFÉRENCIATION ÉRYTHROBLASTIQUE****LAM6/ ÉRYTHROLEUCÉMIE****Définition**

Prolifération monoclonale de cellules hématopoïétiques jeunes d'origine myéloïde, à différenciation $\pm$ bloquée, envahissant la moelle osseuse et s'accompagnant le plus souvent d'une insuffisance médullaire.

Signes cliniques

Il est nécessaire de distinguer les signes revenant à l'insuffisance médullaire de ceux du syndrome tumoral.

a) Syndrome d'insuffisance médullaire

Il ne présente aucune spécificité. Cependant :

- l'anémie est quasi constante, mais son degré et sa tolérance sont très variables ;
- les complications infectieuses surviennent quand la neutropénie est inférieure à $500/\text{mm}^3$. Leur localisation préférentielle est le poumon, la sphère ORL (angine des leucémies) et la peau. 50 % des patients sont fébriles à l'admission, mais une infection n'est réellement documentée que dans 5 % des cas. La plupart de ces fièvres sont dites spécifiques, preuve en est leur disparition sous chimiothérapie ;
- il se manifeste par un simple purpura, des gingivorragies ou des épistaxis ; la thrombopénie s'observe dans 20 % des cas. Les hémorragies viscérales se voient en cas de thrombopénie majeure (risque hémorragique immédiat) inférieure à $20\,000/\text{mm}^3$, ou quand des troubles de la coagulation viennent s'ajouter (CIVD).

b) Syndrome tumoral

Les adénopathies, périphériques ou profondes, et l'hépatosplénomégalie, quand elles sont présentes, sont de taille variable.

Les infiltrations cutanées ou **leucémides**, l'hypertrophie gingivale et la leucostase sont fréquentes dans les leucémies aiguës myéloblastiques.

La leucostase est la conséquence d'une hyperleucocytose supérieure à $100\,000/\text{mm}^3$. Elle peut prendre deux aspects selon l'organe envahi : dyspnée et opacités bilatérales diffuses quand le poumon est atteint, céphalées et obnubilation, traduisant une mauvaise circulation cérébrale.

Ces divers signes sont diversement associés et le tableau clinique initial est alors très varié : de la forme asymptomatique découverte sur un hémogramme systématique au tableau gravissime avec hémorragies et septicémie.

Signes biologiques

1. Hémogramme :

variable (cf. tableau p. 109)

2. Myélogramme

Cytologie

- Érythroblastes supérieurs à 50 % des éléments, parfois dystrophiques (mégakaryoblastose, fragmentation nucléaire, vacuolisation du cytoplasme, ponctuations basophiles).
- Myéloblastes supérieurs à 20 % du total de la lignée granuleuse.
- Maturation granuleuse avec anomalies (dégranulation, hyposegmentation des PN...).
- LAM 6 « variante » :
 - 100 % des blastes sont des précurseurs érythroïdes ;
 - absence de myéloblastes.

Immunophénotypage

- Présence des antigènes de surface suivants :
 - glycophorine A ou CD235a (marqueur tardif proérythroblastique) ;
 - CD36 ;
 - CD71.

Caryotype

- Anomalies chromosomiques non spécifiques, parfois complexes, présentes dans 75 % des cas.

Traitement des LAM

Traitement d'induction

Le traitement comporte d'abord une chimiothérapie d'induction dont le but est d'obtenir une rémission complète (RC). La toxicité hématologique est majeure et le traitement ne se conçoit qu'en milieu spécialisé pour pallier les conséquences, en particulier infectieuses. La rémission est obtenue dans 75 % des cas après mise en œuvre d'une polychimiothérapie de 4 semaines associant principalement anthracycline et cytosine arabinoside. Il faut noter que le pourcentage de rémissions chroniques tombe à 50 % au-delà de 60 ans. Ces traitements entraînent de façon constante une aplasie médullaire de 3 semaines en moyenne à partir de la fin du traitement, le début de l'aplasie pouvant survenir dès les premiers jours de l'administration du traitement d'induction. Le traitement symptomatique de la période d'aplasie comporte des transfusions de globules rouges, des transfusions de plaquettes, un traitement préventif et curatif des complications infectieuses.

Traitement de la CIVD

La coagulation intravasculaire disséminée peut s'observer au diagnostic, et surtout après mise en route du traitement d'induction. Cette CIVD est le plus souvent seulement biologique, sauf dans les LAM 3 où elle peut entraîner le

décès, en particulier par hémorragie cérébrale. Il est essentiel d'assurer le maintien d'un chiffre de plaquettes supérieur à 50 000/mm³. L'utilisation de l'héparinothérapie à faible dose (1 mg/kg/j en perfusion continue) permet habituellement d'améliorer les anomalies biologiques, mais son intérêt pour prévenir les conséquences hémorragiques graves reste discuté.

Prévention des complications métaboliques du syndrome de lyse

Elle comporte l'administration préventive d'Uricozyme® pendant les premiers jours du traitement (pour prévenir l'élévation de l'uricémie) et une hyperhydratation avec alcalinisation pour réduire le risque de précipitations intratubulaires d'acide urique.

Traitement postinduction

Lorsqu'une RC a été obtenue, le choix réside entre la chimiothérapie d'entretien, les chimiothérapies de consolidation, l'autogreffe de moelle et l'allogreffe de moelle.

La chimiothérapie comporte soit un traitement d'entretien par chimiothérapie continue, soit un traitement de consolidation par des cures plus intensives tous les 3 ou 4 mois en milieu spécialisé. Chez le sujet âgé, seul le traitement de maintenance peut être institué sur 12 à 18 mois. Les produits utilisés sont les mêmes que ceux de la cure d'induction. Il est admis que 2 à 3 cures aplasiantes sur 4 à 6 mois sont nécessaires.

Seuls 25 à 50 % des patients ont une chance de guérison, la majorité des rechutes se faisant pendant le traitement ou au cours de l'année qui suit l'arrêt de la chimiothérapie.

Chez le sujet âgé, la survie à 5 ans n'excède pas 15 à 20 %. Une série de travaux récents suggère que l'utilisation de cures de consolidation comportant de l'aracytine à fortes doses représente un progrès significatif.

L'autogreffe est possible par prélèvement de cellules souches hématopoïétiques pendant la rémission chronique. Celles-ci sont utilisées pures, ou traitées par des agents chimiques, physiques ou immunologiques afin d'éliminer les cellules malignes résiduelles. Il n'y a pas de rejet de greffe (GVH), mais le patient ne bénéficie pas de l'effet GVL. Dans la leucémie aiguë myéloblastique, l'autogreffe n'apporte pas de vrai bénéfice, mais mérite d'être tentée. Elle n'est pas possible après 65 ans et est difficile au-delà de 60 ans.

L'allogreffe de moelle guérit dans 50 à 70 % des cas une leucémie aiguë myéloblastique. Le conditionnement de la greffe (TBI, Endoxan® à forte dose) et l'effet GVL équivalent à une immunothérapie active participent à la guérison. La greffe doit être effectuée pendant la première rémission. Après, les résultats sont moins bons. Seuls 10 % des patients peuvent bénéficier d'une allogreffe. Elle n'est pas possible après 55 ans et difficile au-delà de 50 ans.

La prophylaxie neuroméningée par chimiothérapie intrathécale, associée ou non à une irradiation encéphalique à 18 Gy, n'est justifiée à titre systématique que dans les LAM 5 et dans les LAM hyperleucocytaires recevant un traitement d'entretien classique. L'introduction de la cytosine arabinoside à forte

dose dans les traitements d'intensification rend probablement inutile ce traitement préventif.

Résultats

Les résultats du traitement des LAM restent globalement décevants malgré des progrès réguliers. La probabilité d'obtenir une rémission complète est d'environ 75 %, modulée en fonction de facteurs de pronostic encore mal identifiés. Les risques de rechutes restent considérables. Dans les séries comportant des malades non sélectionnés, les survies sans rechute à 5 ans sont généralement inférieures à 20 %, variant de 30 à 45 % à 3 ans où l'on peut observer un faux plateau.

Rechutes

La rechute est fréquente dans les leucémies aiguës myéloblastiques. Plus elle est précoce, et plus son pronostic est défavorable. Une deuxième rémission peut être obtenue. Si une allogreffe est possible, elle s'impose. Sinon, il faut essayer un traitement de postinduction différent du premier : autogreffe si le premier traitement était purement chimiothérapique, chimiothérapie si le premier traitement comportait une autogreffe.



Photos

Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☒ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	présence		
V.G.M.	☒ N	☒ A	☐ D	Érythroblastes	présence		
C.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☒ A	☐ D	Blastes	présence		
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☐ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☒ A	
Lymphocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

mégalo­blastes
hiatus leucémicus

Autres milieux biologiques

Myélogramme :
myéloblastes, érythroblastes, mégalo­blastes+++.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie

Synonymie

LEUCÉMIE AIGUË MÉGACARYOCYTAIRE

LAM7

Définition

Prolifération monoclonale de cellules hématopoïétiques jeunes d'origine myéloïde, à différenciation $\pm$ bloquée, envahissant la moelle osseuse et s'accompagnant le plus souvent d'une insuffisance médullaire.

Signes cliniques

Il est nécessaire de distinguer les signes revenant à l'insuffisance médullaire de ceux du syndrome tumoral.

a) Syndrome d'insuffisance médullaire

Il ne présente aucune spécificité, cependant :

- l'anémie est quasi constante, mais son degré et sa tolérance sont très variables ;
- les complications infectieuses surviennent quand la neutropénie est inférieure à $500/\text{mm}^3$. Leur localisation préférentielle est le poumon, la sphère ORL (angine des leucémies) et la peau. La moitié des patients sont fébriles à l'admission, mais une infection n'est réellement documentée que dans 5 % des cas. La plupart de ces fièvres sont dites spécifiques, la preuve en est leur disparition sous chimiothérapie ;
- il se manifeste par un simple purpura, des gingivorragies ou des épistaxis ; la thrombopénie s'observe dans 20 % des cas. Les hémorragies viscérales se voient en cas de thrombopénie majeure (risque hémorragique immédiat) inférieure à $20\,000/\text{mm}^3$, ou quand des troubles de la coagulation viennent s'ajouter (CIVD).

b) Syndrome tumoral

Les adénopathies, périphériques ou profondes, et l'hépatosplénomégalie, quand elles sont présentes, sont de taille variable.

Les infiltrations cutanées ou **leucémides**, l'hypertrophie gingivale et la leucostase sont fréquentes dans les leucémies aiguës myéloblastiques.

La leucostase est la conséquence d'une hyperleucocytose supérieure à $100\,000/\text{mm}^3$. Elle peut prendre deux aspects selon l'organe envahi : dyspnée et opacités bilatérales diffuses quand le poumon est atteint, céphalées et obnubilation, traduisant une mauvaise circulation cérébrale.

Ces divers signes sont diversement associés et le tableau clinique initial est alors très varié : de la forme asymptomatique découverte sur un hémogramme systématique au tableau gravissime avec hémorragies et septicémie.

Signes biologiques

1. Hémogramme :

signes variable (cf. tableau p. 115)

2. Myélogramme

Cytologie

- Le myélogramme est souvent hypocellulaire (myélofibrose habituelle).
- Les blastes (mégacaryoblastes) sont souvent indifférenciés : plus de 20 % des cellules de la moelle.
- On note parfois la présence de micromégacaryocytes.

Cytochimie

- La MPO (myéloperoxydase) et les estérases sont négatives.
- Les PAS (*periodic acid Schiff*) sont positifs.

Immunophénotypage

- Il est essentiel au diagnostic. La nature mégacaryocytaire des cellules blastiques est affirmée par les marqueurs de surface suivants :
 - CD41 ;
 - CD42 ;
 - CD61.

Traitement des LAM

Traitement d'induction

Le traitement comporte d'abord une chimiothérapie d'induction dont le but est d'obtenir une rémission complète (RC). La toxicité hématologique est majeure et le traitement ne se conçoit qu'en milieu spécialisé pour pallier les conséquences, en particulier infectieuses. La rémission est obtenue dans 75 % des cas après mise en œuvre d'une polychimiothérapie de 4 semaines associant principalement anthracycline et cytosine arabinoside. Il faut noter que le pourcentage de rémissions chroniques tombe à 50 % au-delà de 60 ans. Ces traitements entraînent de façon constante une aplasie médullaire de 3 semaines en moyenne à partir de la fin du traitement, le début de l'aplasie pouvant survenir dès les premiers jours de l'administration du traitement d'induction. Le traitement symptomatique de la période d'aplasie comporte des transfusions de globules rouges, des transfusions de plaquettes, un traitement préventif et curatif des complications infectieuses.

Traitement de la CIVD

La coagulation intravasculaire disséminée peut s'observer au diagnostic, et surtout après mise en route du traitement d'induction. Cette CIVD est le plus souvent seulement biologique, sauf dans les LAM 3 où elle peut entraîner le décès, en particulier par hémorragie cérébrale. Il est essentiel d'assurer le maintien d'un chiffre de plaquettes supérieur à 50 000/mm³. L'utilisation de l'héparinothérapie à faible dose (1 mg/kg/j en perfusion continue) permet

habituellement d'améliorer les anomalies biologiques, mais son intérêt pour prévenir les conséquences hémorragiques graves reste discuté.

Prévention des complications métaboliques du syndrome de lyse

Elle comporte l'administration préventive d'Uricozyme® pendant les premiers jours du traitement (pour prévenir l'élévation de l'uricémie) et une hyperhydratation avec alcalinisation pour réduire le risque de précipitations intratubulaires d'acide urique.

Traitement postinduction

Lorsqu'une RC a été obtenue, le choix réside entre la chimiothérapie d'entretien, les chimiothérapies de consolidation, l'autogreffe de moelle et l'allogreffe de moelle.

La chimiothérapie comporte soit un traitement d'entretien par chimiothérapie continue, soit un traitement de consolidation par des cures plus intensives tous les 3 ou 4 mois en milieu spécialisé. Chez le sujet âgé, seul le traitement de maintenance peut être institué sur 12 à 18 mois. Les produits utilisés sont les mêmes que ceux de la cure d'induction. Il est admis que 2 à 3 cures apaisantes sur 4 à 6 mois sont nécessaires.

Seuls 25 à 50 % des patients ont une chance de guérison, la majorité des rechutes se faisant pendant le traitement ou au cours de l'année qui suit l'arrêt de la chimiothérapie.

Chez le sujet âgé, la survie à 5 ans n'excède pas 15 à 20 %. Une série de travaux récents suggère que l'utilisation de cures de consolidation comportant de l'aracytine à fortes doses représente un progrès significatif.

L'autogreffe est possible par prélèvement de cellules souches hématopoïétiques pendant la rémission chronique. Celles-ci sont utilisées pures, ou traitées par des agents chimiques, physiques ou immunologiques afin d'éliminer les cellules malignes résiduelles. Il n'y a pas de rejet de greffe (GVH), mais le patient ne bénéficie pas de l'effet *graft versus leukemia* (GVL). Dans la leucémie aiguë myéloblastique, l'autogreffe n'apporte pas de vrai bénéfice mais mérite d'être tentée. Elle n'est pas possible après 65 ans et difficile au-delà de 60 ans. L'allogreffe de moelle guérit dans 50 à 70 % des cas une leucémie aiguë myéloblastique. Le conditionnement de la greffe (TBI, Endoxan® à forte dose) et l'effet GVL équivalent à une immunothérapie active participent à la guérison. La greffe doit être effectuée pendant la première rémission. Après, les résultats sont moins bons. Seuls 10 % des patients peuvent bénéficier d'une allogreffe. Elle n'est pas possible après 55 ans et difficile au-delà de 50 ans.

La prophylaxie neuroméningée par chimiothérapie intrathécale, associée ou non à une irradiation encéphalique à 18 Gy, n'est justifiée à titre systématique que dans les LAM 5 et dans les LAM hyperleucocytaires recevant un traitement d'entretien classique. L'introduction de la cytosine arabinoside à forte dose dans les traitements d'intensification rend probablement inutile ce traitement préventif.

Résultats

Les résultats du traitement des LAM restent globalement décevants malgré des progrès réguliers. La probabilité d'obtenir une rémission complète est d'environ 75 %, modulée en fonction de facteurs de pronostic encore mal identifiés. Les risques de rechutes restent considérables. Dans les séries comportant des malades non sélectionnés, les survies sans rechute à 5 ans sont généralement inférieures à 20 %, variant de 30 à 45 % à 3 ans où l'on peut observer un faux plateau.

Rechutes

La rechute est fréquente dans les leucémies aiguës myéloblastiques. Elle est d'autant plus de pronostic défavorable qu'elle est plus précoce. Une deuxième rémission peut être obtenue. Si une allogreffe est possible, elle s'impose. Sinon, il faut essayer un traitement de postinduction différent du premier : autogreffe si le premier traitement était purement chimiothérapique, chimiothérapie si le premier traitement comportait une autogreffe.



Photos

Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	présence		
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☐ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☒ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☒ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

hiatus leucémicus

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

- myélogramme souvent hypocellulaire (myélofibrose habituelle) ;
- blastes (mégacaryoblastes) souvent indifférenciés : plus de 20 % des cellules de la moelle ;
- parfois présence de micromégacaryocytes.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie**Synonymie****LEUCÉMIE AIGUË MONOCYTAIRE****LAM5 ou leucémie aiguë monoblastique****Définition**

Prolifération monoclonale de cellules hématopoïétiques jeunes d'origine myéloïde, à différenciation $\pm$ bloquée, envahissant la moelle osseuse et s'accompagnant le plus souvent d'une insuffisance médullaire.

Signes cliniques

- Manifestations tumorales.
- Hypertrophie gingivale.
- Chloromes.
- Atteintes neuroméningées.

Signes biologiques**1. Hémogramme :**

variable (cf. tableau p. 119)

2. Myélogramme**Cytologie**

- Cellules de la lignée monocyttaire > 90 % des éléments.
- LAM 5a : cellules indifférenciées (monoblastes).
- LAM 5b : cellules différenciées (promonocytes et monocytes).

Cytochimie

- La myéloperoxydase est faiblement positive ou négative.
- La réaction des estérases (NASDA) est positive et inhibée par le fluorure de sodium.

Immunophénotypage

- Le phénotype des LAM5 est CD34^{+/−}, CD117^{+/−}, CD33⁺, CD13⁺, HLA-DR⁺, CD14⁺, CD36⁺, CD42 et CD61^{+/−}, CD11a,b,c⁺, CD15⁺.

Caryotype

- Réarrangements intéressant le chromosome 11 :
 - t(4;11)
 - t(6;11)
 - t(9;11)
 - t(11;19)
 - t(8;16)

Aspects moléculaires

- Le point de cassure en 11q23 intéresse le gène *MLL*, pouvant fusionner avec un autre gène, *ELL* dans la t(11;19), *AF6* dans la t(6;11), *AF9* dans la t(9;11). La t(8;16) se voit dans des M5 avec érythrophagocytose.

Traitement des LAM

Traitement d'induction

Le traitement comporte d'abord une chimiothérapie d'induction dont le but est d'obtenir une rémission complète (RC). La toxicité hématologique est majeure et le traitement ne se conçoit qu'en milieu spécialisé pour pallier les conséquences, en particulier infectieuses. La rémission est obtenue dans 75 % des cas après mise en œuvre d'une polychimiothérapie de 4 semaines associant principalement anthracycline et cytosine arabinoside. Il faut noter que le pourcentage de rémissions chroniques tombe à 50 % au-delà de 60 ans. Ces traitements entraînent de façon constante une aplasie médullaire de 3 semaines en moyenne à partir de la fin du traitement, le début de l'aplasie pouvant survenir dès les premiers jours de l'administration du traitement d'induction. Le traitement symptomatique de la période d'aplasie comporte des transfusions de globules rouges, des transfusions de plaquettes, un traitement préventif et curatif des complications infectieuses.

Traitement de la CIVD

La coagulation intravasculaire disséminée peut s'observer au diagnostic, et surtout après mise en route du traitement d'induction. Cette CIVD est le plus souvent seulement biologique, sauf dans les LAM 3 où elle peut entraîner le décès, en particulier par hémorragie cérébrale. Il est essentiel d'assurer le maintien d'un chiffre de plaquettes supérieur à 50 000/mm³. L'utilisation de l'héparinothérapie à faible dose (1 mg/kg/j en perfusion continue) permet habituellement d'améliorer les anomalies biologiques, mais son intérêt pour prévenir les conséquences hémorragiques graves reste discuté.

Prévention des complications métaboliques du syndrome de lyse

Elle comporte l'administration préventive d'Uricozyme® pendant les premiers jours du traitement (pour prévenir l'élévation de l'uricémie) et une hyperhydratation avec alcalinisation pour réduire le risque de précipitations intratubulaires d'acide urique.

Traitement postinduction

Lorsqu'une RC a été obtenue, le choix réside entre la chimiothérapie d'entretien, les chimiothérapies de consolidation, l'autogreffe de moelle et l'allogreffe de moelle.

La chimiothérapie comporte soit un traitement d'entretien par chimiothérapie continue, soit un traitement de consolidation par des cures plus intensives tous les 3 ou 4 mois en milieu spécialisé. Chez le sujet âgé, seul le traitement de maintenance peut être institué sur 12 à 18 mois. Les produits utilisés sont les mêmes que ceux de la cure d'induction. Il est admis que 2 à 3 cures apaisantes sur 4 à 6 mois sont nécessaires.

Seuls 25 à 50 % des patients ont une chance de guérison, la majorité des rechutes se faisant pendant le traitement ou au cours de l'année qui suit l'arrêt de la chimiothérapie.

(suite p. 120)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

	★ ★ ★ ★ ★	maladie non héréditaire		
Hématies	☐ N ☐ A ☒ D	Monocytes	☐ N ☒ A ☐ D	
Hématocrite	☐ N ☐ A ☒ D	Myélocytes	absence	
Hémoglobine	☐ N ☐ A ☒ D	Myéloblastes	absence	
V.G.M.	☒ N ☐ A ☐ D	Érythroblastes	absence	
C.C.M.H.	☒ N ☐ A ☐ D	Lymphoblastes	absence	
T.C.M.H.	☒ N ☐ A ☐ D	Blastes	présence	
Réticulocytes	☐ N ☐ A ☒ D	Plasmocytes	absence	
Plaquettes	☒ N ☐ A ☒ D	Hb anormale	absence	
Leucocytes	☐ N ☒ A ☐ D	Ferritine	☒ N ☐ A ☐ D	
Polynucléaires neutro	☐ N ☐ A ☒ D	Bilirubine libre	☒ N ☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N ☐ A	L.D.H.	☒ N ☒ A	
Lymphocytes	☐ N ☐ A ☒ D	Protéines totales	☒ N ☐ A	
Lympho hyperbaso	absence			

Examens en augmentation

hiatus leucémicus
lysozyme
monoblastes
promonocytes

Autres milieux biologiques

Moelle, ganglions :
présence de monoblastes

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Chez le sujet âgé, la survie à 5 ans n'excède pas 15 à 20 %. Une série de travaux récents suggère que l'utilisation de cures de consolidation comportant de l'aracytine à fortes doses représente un progrès significatif.

L'autogreffe est possible par prélèvement de cellules souches hématopoïétiques pendant la rémission chronique. Celles-ci sont utilisées pures, ou traitées par des agents chimiques, physiques ou immunologiques afin d'éliminer les cellules malignes résiduelles. Il n'y a pas de rejet de greffe (GVH), mais le patient ne bénéficie pas de l'effet GVL. Dans la leucémie aiguë myéloblastique, l'autogreffe n'apporte pas de vrai bénéfice, mais mérite d'être tentée. Elle n'est pas possible après 65 ans et difficile au-delà de 60 ans.

L'allogreffe de moelle guérit dans 50 à 70 % des cas une leucémie aiguë myéloblastique. Le conditionnement de la greffe (TBI, Endoxan® à forte dose) et l'effet GVL équivalent à une immunothérapie active participent à la guérison. La greffe doit être effectuée pendant la première rémission. Après, les résultats sont moins bons. Seuls 10 % des patients peuvent bénéficier d'une allogreffe. Elle n'est pas possible après 55 ans et difficile au-delà de 50 ans.

La prophylaxie neuroméningée par chimiothérapie intrathécale, associée ou non à une irradiation encéphalique à 18 Gy, n'est justifiée à titre systématique que dans les LAM 5 et dans les LAM hyperleucocytaires recevant un traitement d'entretien classique. L'introduction de la cytosine arabinoside à forte dose dans les traitements d'intensification rend probablement inutile ce traitement préventif.

Résultats

Les résultats du traitement des LAM restent globalement décevants malgré des progrès réguliers. La probabilité d'obtenir une rémission complète est d'environ 75 %, modulée en fonction de facteurs de pronostic encore mal identifiés. Les risques de rechutes restent considérables. Dans les séries comportant des malades non sélectionnés, les survies sans rechute à 5 ans sont généralement inférieures à 20 %, variant de 30 à 45 % à 3 ans où l'on peut observer un faux plateau.

Rechutes

La rechute est fréquente dans les leucémies aiguës myéloblastiques. Plus elle est précoce, plus son pronostic est défavorable. Une deuxième rémission peut être obtenue. Si une allogreffe est possible, elle s'impose. Sinon, il faut essayer un traitement de postinduction différent du premier : autogreffe si le premier traitement était purement chimiothérapique, chimiothérapie si le premier traitement comportait une autogreffe.

Maladie**Synonymie****LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOMONOCYTAIRE****LAM4****Définition**

Prolifération monoclonale de cellules hématopoïétiques jeunes d'origine myéloïde, à différenciation $\pm$ bloquée, envahissant la moelle osseuse et s'accompagnant le plus souvent d'une insuffisance médullaire.

Signes cliniques (sauf M4-éosino)

- Manifestations tumorales :
 - hypertrophie gingivale ;
 - chloromes ;
 - atteintes neuroméningées.

Signes biologiques**1. Hémogramme :**

variable (cf. tableau p. 123)

2. Myélogramme**Cytologie**

- Monocytose sanguine supérieure à 5 G/L et/ou monocytose médullaire.
- Blastes > 20 %, maturation granuleuse > 10 % avec :
 - un contingent myéloblastique ;
 - un contingent monocytaire.
- **M4-éosino** : variété à « différenciation éosinophile ».

Elle est caractérisée par une maturation granuleuse comportant des éosinophiles anormaux.

Cytochimie

- La composante monocytaire est confirmée par la réaction des estérases.

Immunophénotypage

Le phénotype des blastes est :

- pour le contingent myéloblastique : CD34⁺, CD117⁺, CD33⁺, CD13⁺, HLA-DR⁺, CD7^{+/-} ;
- pour le contingent monocytaire : CD117^{+/-}, CD33⁺, CD13⁺, HLA-DR⁺, CD14⁺, CD36⁺, CD11a,b,c⁺, CD15⁺.

Cytogénétique

- Les M4-éosino présentent souvent des anomalies du chromosome 16 :
 - inv(16)(p13;q22) ;
 - del(16)(q22) ;
 - t(16;16)(p13;q22).
- Cette forme est de pronostic favorable.

- Aspects moléculaires : les points de cassure intéressés par l'inv(16)(p13;q22) se situent au niveau de deux gènes :
 - CBF-*bêta* en 16q22 ;
 - MYH11 (gène de la chaîne lourde de la myosine des muscles lisses) en 16q13.
- Le suivi de la maladie résiduelle se fait par RT-PCR.

Traitement des LAM

Traitement d'induction

Le traitement comporte d'abord une chimiothérapie d'induction dont le but est d'obtenir une rémission complète (RC). La toxicité hématologique est majeure et le traitement ne se conçoit qu'en milieu spécialisé pour pallier les conséquences en particulier infectieuses. La rémission est obtenue dans 75 % des cas après mise en œuvre d'une polychimiothérapie de 4 semaines associant principalement anthracycline et cytosine arabinoside. Il faut noter que le pourcentage de rémissions chroniques tombe à 50 % au-delà de 60 ans. Ces traitements entraînent de façon constante une aplasie médullaire de 3 semaines en moyenne à partir de la fin du traitement, le début de l'aplasie pouvant survenir dès les premiers jours de l'administration du traitement d'induction. Le traitement symptomatique de la période d'aplasie comporte des transfusions de globules rouges, des transfusions de plaquettes, un traitement préventif et curatif des complications infectieuses.

Traitement de la CIVD

La coagulation intravasculaire disséminée peut s'observer au diagnostic, et surtout après mise en route du traitement d'induction. Cette CIVD est le plus souvent seulement biologique, sauf dans les LAM 3 où elle peut entraîner le décès, en particulier par hémorragie cérébrale. Il est essentiel d'assurer le maintien d'un chiffre de plaquettes supérieur à 50 000/mm³. L'utilisation de l'héparinothérapie à faible dose (1 mg/kg/j en perfusion continue) permet habituellement d'améliorer les anomalies biologiques, mais son intérêt pour prévenir les conséquences hémorragiques graves reste discuté.

Prévention des complications métaboliques du syndrome de lyse

Elle comporte l'administration préventive d'Uricozyme® pendant les premiers jours du traitement (pour prévenir l'élévation de l'uricémie) et une hyperhydratation avec alcalinisation pour réduire le risque de précipitations intratubulaires d'acide urique.

Traitement postinduction

Lorsqu'une RC a été obtenue, le choix réside entre la chimiothérapie d'entretien, les chimiothérapies de consolidation, l'autogreffe de moelle et l'allogreffe de moelle.

(suite p. 124)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

	★ ★ ★ ★ ★	maladie non héréditaire					
Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☐ N	☒ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	présence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	présence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	présence		
Réticulocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☐ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☒ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☒ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☒ A		L.D.H.	☒ N	☒ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

corps d'Auer
hiatus leucémicus
lysozyme

Autres milieux biologiques

Myélogramme :
monocytes, monoblastes, myéloblastes : augmentés.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

La chimiothérapie comporte soit un traitement d'entretien par chimiothérapie continue, soit un traitement de consolidation par des cures plus intensives tous les 3 ou 4 mois en milieu spécialisé. Chez le sujet âgé, seul le traitement de maintenance peut être institué sur 12 à 18 mois. Les produits utilisés sont les mêmes que ceux de la cure d'induction. Il est admis que 2 à 3 cures aplasiantes sur 4 à 6 mois sont nécessaires.

Seuls 25 à 50 % des patients ont une chance de guérison, la majorité des rechutes se faisant pendant le traitement ou au cours de l'année qui suit l'arrêt de la chimiothérapie.

Chez le sujet âgé, la survie à 5 ans n'excède pas 15 à 20 %. Une série de travaux récents suggère que l'utilisation de cures de consolidation comportant de l'aracytine à fortes doses représente un progrès significatif.

L'autogreffe est possible par prélèvement de cellules souches hématopoïétiques pendant la rémission chronique. Celles-ci sont utilisées pures, ou traitées par des agents chimiques, physiques ou immunologiques afin d'éliminer les cellules malignes résiduelles. Il n'y a pas de rejet de greffe (GVH), mais le patient ne bénéficie pas de l'effet GVL. Dans la leucémie aiguë myéloblastique, l'autogreffe n'apporte pas de vrai bénéfice, mais mérite d'être tentée. Elle n'est pas possible après 65 ans et difficile au-delà de 60 ans.

L'allogreffe de moelle guérit dans 50 à 70 % des cas une leucémie aiguë myéloblastique. Le conditionnement de la greffe (TBI, Endoxan® à forte dose) et l'effet GVL équivalent à une immunothérapie active participent à la guérison. La greffe doit être effectuée pendant la première rémission. Après, les résultats sont moins bons. Seuls 10 % des patients peuvent bénéficier d'une allogreffe. Elle n'est pas possible après 55 ans et difficile au-delà de 50 ans.

La prophylaxie neuroméningée par chimiothérapie intrathécale, associée ou non à une irradiation encéphalique à 18 Gy, n'est justifiée à titre systématique que dans les LAM 5 et dans les LAM hyperleucocytaires recevant un traitement d'entretien classique. L'introduction de la cytosine arabinoside à forte dose dans les traitements d'intensification rend probablement inutile ce traitement préventif.

Résultats

Les résultats du traitement des LAM restent globalement décevants malgré des progrès réguliers. La probabilité d'obtenir une rémission complète est d'environ 75 %, modulée en fonction de facteurs de pronostic encore mal identifiés. Les risques de rechutes restent considérables. Dans les séries comportant des malades non sélectionnés, les survies sans rechute à 5 ans sont généralement inférieures à 20 %, variant de 30 à 45 % à 3 ans où l'on peut observer un faux plateau.

Rechutes

La rechute est fréquente dans les leucémies aiguës myéloblastiques. Elle est d'autant plus de pronostic défavorable qu'elle est plus précoce. Une deuxième rémission peut être obtenue. Si une allogreffe est possible, elle s'impose.

Sinon, il faut essayer un traitement de postinduction différent du premier : autogreffe si le premier traitement était purement chimiothérapique, chimiothérapie si le premier traitement comportait une autogreffe.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie

Synonymie

LEUCÉMIE AIGUË PROMYÉLOCYTAIRE

LAM3

Définition

Prolifération monoclonale de cellules hématopoïétiques jeunes d'origine myéloïde, à différenciation $\pm$ bloquée, envahissant la moelle osseuse et s'accompagnant le plus souvent d'une insuffisance médullaire.

Signes cliniques

Il est nécessaire de distinguer les signes revenant à l'insuffisance médullaire de ceux du syndrome tumoral.

a) Syndrome d'insuffisance médullaire

Il ne présente aucune spécificité. Cependant :

- l'anémie est quasi constante mais son degré et sa tolérance sont très variables ;
- les complications infectieuses surviennent quand la neutropénie est inférieure à $500/\text{mm}^3$. Leur localisation préférentielle est le poumon, la sphère ORL (angine des leucémies) et la peau. 50 % des patients sont fébriles à l'admission, mais une infection n'est réellement documentée que dans 5 % des cas. La plupart de ces fièvres sont dites spécifiques, preuve en est leur disparition sous chimiothérapie ;
- il se manifeste par un simple purpura, des gingivorragies ou des épistaxis, la thrombopénie s'observe dans 20 % des cas. Les hémorragies viscérales se voient en cas de thrombopénie majeure (risque hémorragique immédiat) inférieure à $20\,000/\text{mm}^3$, ou quand des troubles de la coagulation viennent s'ajouter (CIVD).

b) Syndrome tumoral

Les adénopathies, périphériques ou profondes, et l'hépatomégalie, la splénomégalie, quand elles sont présentes, sont de taille variable.

Les infiltrations cutanées ou **leucémides**, l'hypertrophie gingivale et la leucostase sont fréquentes dans les leucémies aiguës myéloblastiques.

La leucostase est la conséquence d'une hyperleucocytose $> 100\,000/\text{mm}^3$. Elle peut prendre deux aspects selon l'organe envahi : dyspnée et opacités bilatérales diffuses quand le poumon est atteint, céphalées et obnubilation traduisant une mauvaise circulation cérébrale.

Ces divers signes sont diversement associés et le tableau clinique initial est alors très varié : de la forme asymptomatique découverte sur un hémogramme systématique au tableau gravissime avec hémorragies et septicémie.

Signes biologiques

1. Hémogramme :

variable (cf. tableau p. 131)

2. Myélogramme

Cytologie

- Blastes ayant la morphologie de promyélocytes anormaux :
 - très nombreuses granulations azurophiles ;
 - nombreux corps d'Auer (aspect en fagots) ;
 - forme variante microgranulaire ou agranulaire, avec des noyaux bilobés caractéristiques (LAM3v).

Cytochimie

- La myéloperoxydase est très fortement positive dans tous les blastes.

Immunophénotypage

- Le phénotype des blastes est habituellement : CD34^{+/–}, HLA-DR[–], CD33⁺, CD13⁺, CD15⁺.

Cytogénétique

- Le caryotype montre une translocation t(15,17) (q23,q12) spécifique de cette variété.
- Quelques rares cas de LAM3 ont une t(11;17).

Aspects moléculaires

- La t(15,17) génère deux gènes de fusion réciproques : *PML-RARalpha* et *RARalpha-PML* :
 - la conséquence en est le réarrangement du gène *RAR-alpha* (récepteur de l'acide rétinoïque) sur le chromosome 17 et du gène *PML* sur le chromosome 15 ;
 - les blastes de la LAM3 ayant la t(15;17) peuvent se différencier *in vitro* et *in vivo* sous l'action de l'acide rétinoïque en granulocytes matures.
- La t(11,17) génère le gène de fusion *PLZF-RAR-alpha*. Ces t(11;17) ne répondent pas à l'acide rétinoïque.
- Alors que la cytogénétique conventionnelle ne révèle la t(15;17) que dans 70 % des cas, la FISH interphasique et la RT-PCR mettent en évidence la translocation et/ou le transcrit *PML-RARa* dans tous les cas.

Hémostase

Une CIVD est souvent associée à la LAM3.

- Mécanismes :
 - libération de facteurs tissulaires capables d'activer le facteur X ;
 - libération d'activateurs du plasminogène (t-PA, urokinase), entraînant une hyperfibrinolyse ;
 - libération d'enzymes lysosomiales capables de protéolyser le fibrinogène.

Traitement des LAM

Traitement d'induction

Le traitement comporte d'abord une chimiothérapie d'induction dont le but est d'obtenir une rémission complète (RC). La toxicité hématologique est majeure et le traitement ne se conçoit qu'en milieu spécialisé pour pallier les conséquences en particulier infectieuses. La rémission est obtenue dans 75 % des cas après mise en œuvre d'une polychimiothérapie de 4 semaines associant principalement anthracycline et cytosine arabinoside. Il faut noter que le pourcentage de rémissions chroniques tombe à 50 % au-delà de 60 ans. Ces traitements entraînent de façon constante une aplasie médullaire de 3 semaines en moyenne à partir de la fin du traitement, le début de l'aplasie pouvant survenir dès les premiers jours de l'administration du traitement d'induction. Le traitement symptomatique de la période d'aplasie comporte des transfusions de globules rouges, des transfusions de plaquettes, un traitement préventif et curatif des complications infectieuses.

Traitement de la CIVD

La coagulation intravasculaire disséminée peut s'observer au diagnostic, et surtout après mise en route du traitement d'induction. Cette CIVD est le plus souvent seulement biologique, sauf dans les LAM 3 où elle peut entraîner le décès, en particulier par hémorragie cérébrale. Il est essentiel d'assurer le maintien d'un chiffre de plaquettes supérieur à 50 000/mm³. L'utilisation de l'héparinothérapie à faible dose (1 mg/kg/j en perfusion continue) permet habituellement d'améliorer les anomalies biologiques, mais son intérêt pour prévenir les conséquences hémorragiques graves reste discuté.

Prévention des complications métaboliques du syndrome de lyse

Elle comporte l'administration préventive d'Uricozyme® pendant les premiers jours du traitement (pour prévenir l'élévation de l'uricémie) et une hyperhydratation avec alcalinisation pour réduire le risque de précipitations intratubulaires d'acide urique.

Traitement postinduction

Lorsqu'une RC a été obtenue, le choix réside entre la chimiothérapie d'entretien, les chimiothérapies de consolidation, l'autogreffe de moelle et l'allogreffe de moelle.

La chimiothérapie comporte soit un traitement d'entretien par chimiothérapie continue, soit un traitement de consolidation par des cures plus intensives tous les 3 ou 4 mois en milieu spécialisé. Chez le sujet âgé, seul le traitement de maintenance peut être institué sur 12 à 18 mois. Les produits utilisés sont les mêmes que ceux de la cure d'induction. Il est admis que 2 à 3 cures aplasiantes sur 4 à 6 mois sont nécessaires.

Seuls 25 à 50 % des patients ont une chance de guérison, la majorité des rechutes se faisant pendant le traitement ou au cours de l'année qui suit l'arrêt de la chimiothérapie.

Chez le sujet âgé, la survie à 5 ans n'excède pas 15 à 20 %. Une série de travaux récents suggère que l'utilisation de cures de consolidation comportant de l'aracytine à fortes doses représente un progrès significatif.

L'autogreffe est possible par prélèvement de cellules souches hématopoïétiques pendant la rémission chronique. Celles-ci sont utilisées pures, ou traitées par des agents chimiques, physiques ou immunologiques afin d'éliminer les cellules malignes résiduelles. Il n'y a pas de rejet de greffe (GVH), mais le patient ne bénéficie pas de l'effet GVL. Dans la leucémie aiguë myéloblastique, l'autogreffe n'apporte pas de vrai bénéfice, mais mérite d'être tentée. Elle n'est pas possible après 65 ans et difficile au-delà de 60 ans.

L'allogreffe de moelle guérit dans 50 à 70 % des cas une leucémie aiguë myéloblastique. Le conditionnement de la greffe (TBI, Endoxan® à forte dose) et l'effet GVL équivalent à une immunothérapie active participent à la guérison. La greffe doit être effectuée pendant la première rémission. Après, les résultats sont moins bons. Seuls 10 % des patients peuvent bénéficier d'une allogreffe. Elle n'est pas possible après 55 ans et difficile au-delà de 50 ans.

La prophylaxie neuroméningée par chimiothérapie intrathécale, associée ou non à une irradiation encéphalique à 18 Gy, n'est justifiée à titre systématique que dans les LAM 5 et dans les LAM hyperleucocytaires recevant un traitement d'entretien classique. L'introduction de la cytosine arabinoside à forte dose dans les traitements d'intensification rend probablement inutile ce traitement préventif.

Résultats

Les résultats du traitement des LAM restent globalement décevants malgré des progrès réguliers. La probabilité d'obtenir une rémission complète est d'environ 75 %, modulée en fonction de facteurs de pronostic encore mal identifiés. Les risques de rechutes restent considérables. Dans les séries comportant des malades non sélectionnés, les survies sans rechute à 5 ans sont généralement inférieures à 20 %, variant de 30 à 45 % à 3 ans où l'on peut observer un faux plateau.

Rechutes

La rechute est fréquente dans les leucémies aiguës myéloblastiques. Plus elle est précoce, plus le pronostic est défavorable. Une deuxième rémission peut être obtenue. Si une allogreffe est possible, elle s'impose. Sinon, il faut essayer un traitement de postinduction différent du premier : autogreffe si le premier traitement était purement chimiothérapique, chimiothérapie si le premier traitement comportait une autogreffe.

(suite p. 132)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★				maladie non héréditaire		
Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A ☒ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence	
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence	
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence	
C.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Lymphoblastes	absence	
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	présence	
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence	
Plaquettes	☐ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence	
Leucocytes	☒ N	☒ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A ☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A	☐ D	L.D.H.	☐ N	☒ A
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Protéines totales	☒ N	☐ A
Lympho hyperbaso	absence					

Examens en augmentation

corps d'Auer
hiatus leucémicus
produits de dégradation de la fibrine (PDF)

Examens en diminution

proconvertine
proaccéléline
prothrombine vraie
fibrinogène

Autres milieux biologiques

Aspects moléculaires :

moelle :
– la t(15,17) génère deux gènes de fusion réciproques : *PML-RARalpha* et *RARalpha-PML*. Conséquence : réarrangement du gène *RAR-alpha* (récepteur de l'acide rétinoïque) sur le chromosome 17 et du gène *PML* sur le chromosome 15 ;
– les blastes de la LAM3 ayant la t(15,17) peuvent se différencier *in vitro* et *in vivo* sous l'action de l'acide rétinoïque en granulocytes matures ;
– la t(11,17) génère le gène de fusion *PLZF-RAR-alpha*. Ces t(11,17) ne répondent pas à l'acide rétinoïque ;
– alors que la cytogénétique conventionnelle ne révèle la t(15,17) que dans 70 % des cas, la *fluorescent in situ hybridization* (FISH) interphasique et la RT-PCR mettent en évidence la translocation et/ou le transcrit *PML-RARa* dans tous les cas.

Immunophénotypage :

le phénotype des blastes est habituellement CD34^{+/–}, HLA-DR[–], CD33⁺, CD13⁺, CD15⁺.

Cas particulier : la LAM 3

La LAM 3 est la seule leucémie aiguë myéloïde à être régulièrement sensible au traitement par l'acide tout-transrétinoïque. Ce traitement administré *per os* entraîne une différenciation des cellules leucémiques et en même temps l'extinction transitoire du clone malin. Ce traitement s'accompagne toutefois souvent d'une hyperleucocytose qui peut entraîner des complications graves. L'intérêt du traitement initial par l'acide tout-transrétinoïque est de permettre d'obtenir une rémission avec une aplasie brève, s'il est associé à la chimiothérapie, voire sans aplasie s'il peut être utilisé seul. L'introduction de l'acide tout-transrétinoïque a aussi permis de considérablement réduire le risque hémorragique des leucémies aiguës promyélocyaires. En effet, le traitement par chimiothérapie seule induisait de façon quasi constante la CIVD lorsqu'elle n'existait pas au départ, et l'aggravait lorsqu'elle existait. Les protocoles actuels associent généralement l'acide tout-transrétinoïque et la chimiothérapie. Cette association, de mieux en mieux maîtrisée, permet d'obtenir environ 90 % de rémission complète dans cette forme particulière de leucémie. Il n'y a donc pas de place actuellement pour l'auto- ou l'allogreffe de moelle dans les LAM 3 en première rémission complète.

Maladie

Synonymie

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

LLC

Définition

Prolifération monoclonale B (95 %) ou T (5 %) de petits lymphocytes matures. Maladie deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme, moyenne d'âge autour de 60 ans.

Circonstances de découverte

- Hémogramme demandé pour :
 - altération de l'état général ;
 - adénopathies ou splénomégalie ;
 - bilan systématique ;
 - anémie hémolytique auto-immune (AHA).

Signes cliniques

Asthénie, adénopathies, splénomégalie, signes cutanés.

Évolution

- Stabilité.
- Complications : infections, manifestations auto-immunes (AHA).
- Néoplasies surajoutées-syndrome de Richter (transformation en lymphome à grandes cellules : 3-15 % des LLC).

Signes biologiques

- **Sang ou hémogramme** : GR normaux ou diminués, GB augmentés avec hyperlymphocytose (petits lymphocytes matures + quelques lymphocytes de plus grande taille, parfois nucléolés), Plaquettes normales ou diminuées, frottis (ombres de Gumprecht).
- **Myélogramme** : affirme l'envahissement par petits lymphocytes d'aspect mature.
- **Biopsie médullaire** : non indispensable, elle permet de mieux quantifier l'infiltration médullaire : caractère diffus ou plus rarement nodulaire de l'infiltration, diminution des adipocytes, augmentation des fibres de réticuline.

Examens complémentaires

- **Immunologie** : marqueurs B le plus souvent (CD19⁺, CD20⁺, CD5⁺, CD23⁺), rarement T.
- Hypogammaglobulinémie, déficit de l'immunité humorale et cellulaire.
- **Caryotype** : anomalies dans 80 % des cas : délétion 13q14 (55 %), délétion 11q23 (18 %), trisomie 12q13 (16 %), délétion 6q21 (7 %) et délétion 17p13 (7 %).
- **Bilan d'extension** : radiologique, lymphographie.

- Étude de l'expression du CD38 par les lymphocytes : corrélation entre l'évolution clinique et l'expression du CD38 ($> 30\%$) :
 - CD38⁻ : formes de pronostic favorable ;
 - CD38⁺ : formes de pronostic défavorable.
- Étude du statut mutationnel des gènes *Ig VH* : présence de mutations somatiques des gènes *VH* : cellules B mémoires (formes mutées : pronostic plus favorable). Absence de mutations : configuration germinale : cellules B naïves (formes non mutées : pronostic péjoratif) .

Classification anatomoclinique

La classification anatomoclinique de Binet, qui distingue 3 stades, a permis d'établir des corrélations pronostiques et de proposer des protocoles thérapeutiques.

- **Stade A** : 60 % des cas : moins de 3 aires ganglionnaires atteintes, Hb > 10 g/dL, plaquettes $> 100\ 000$ G/L. La médiane de survie dépend du statut mutationnel (SM) (souvent > 10 ans).
 - **Stade B** : 30 % des cas : 3 aires ganglionnaires ou plus et Hb > 10 , plaquettes $> 100\ 000$. Médiane survie : 5-7 ans.
 - **Stade C** : 10 % des cas : Hb < 10 g/dL et/ou plaquettes < 100 G/L quel que soit le nombre d'aires ganglionnaires atteintes. Médiane de survie : 2-5 ans.
- Actuellement, on admet trois indicateurs pronostiques indépendants : le stade clinique, l'état mutationnel des gènes *Ig VH*, et l'expression du CD38.

Traitement

Le but du traitement est de stabiliser la maladie, voire d'obtenir une rémission, mais le caractère chronique de l'affection ne doit pas faire opter pour des traitements trop agressifs, en tout cas inadaptés à la gravité de la maladie. Du fait de l'âge avancé des patients et de la fréquence des formes bénignes, l'abstention thérapeutique est la règle lorsqu'il n'existe aucun facteur de pronostic défavorable (stade A de Binet). Dans les autres cas, le traitement utilise la chimiothérapie à laquelle on peut adjoindre des anticorps monoclonaux. L'allogreffe de moelle osseuse permet la guérison, mais elle est limitée par la disponibilité d'un donneur et l'âge du patient > 55 ans. L'autogreffe reste très controversée. Elle est discutée après réponse à la chimiothérapie.

Le traitement est aussi symptomatique du fait des complications possibles de l'anémie et/ou de la thrombopénie et/ou de l'hypogammaglobulinémie, et des infections sévères auxquelles sont exposés les patients. Les complications auto-immunes relèvent de la corticothérapie.

a) Chimiothérapies

- Le chlorambucil (chloraminophène) est utilisé à la dose de 0,8 mg/kg en une seule dose par voie orale toutes les 3 à 4 semaines. La solution alternative est de donner une dose en continu de 0,08 mg/kg/j par voie orale. Ce traitement est administré en particulier chez les sujets âgés.

(suite p. 136)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques



maladie non héréditaire

Hématies	☒ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☒ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☒ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☐ N	☒ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☐ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☐ N	☒ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

lymphocytes B
ombres de Gumprecht
vitesse de sédimentation (VS)
coombs indirect + (ou négatif)

Examens en diminution

immunoglobulines G (IgG)
immunoglobulines A (IgA)
immunoglobulines M (IgM)

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

affirme l'envahissement par petits lymphocytes d'aspect mature.

Biopsie médullaire :

non indispensable, elle permet de mieux quantifier l'infiltration médullaire : caractère diffus ou + rarement nodulaire de l'infiltration, diminution des adipocytes, augmentation des fibres de réticuline.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

- Le cyclophosphamide, qui peut être utilisé plus facilement que le chloramphénicol chez les patients qui ont un taux de plaquettes bas, est débuté à la dose initiale de 10 à 15 mg/kg par voie intraveineuse tous les 7 à 10 jours ou de 1 à 5 mg/kg par voie orale tous les jours durant quelques jours.
- La corticothérapie est également administrée, comme la prednisone par exemple, en commençant par une dose de 20 à 60 mg/j par voie orale.
- Le traitement de première intention peut reposer sur la fludarabine (25 mg/m²/j pendant 5 j, toutes les 4 semaines) qui donne des bonnes réponses dans 60 % des cas. Chez les personnes âgées, la dose peut être portée à 25 mg/m² en IV durant 3 jours consécutifs tous les mois. Son avantage est une moindre toxicité par rapport au protocole CHOP, et sa prise possible par voie orale. Ce traitement peut éventuellement être associé au cyclophosphamide.
- Les stades B et C bénéficient de l'association CHOP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone, doxorubicine). Ce traitement est limité par un âge > 75 ans et les contre-indications de la doxorubicine.
- La 2-chlorodéoxyadénosine est efficace dans les leucémies lymphoïdes chroniques réfractaires avec une réponse chez plus de la moitié des patients.

Anticorps monoclonaux

Le rituximab est un anticorps anti-CD20 monoclonal qui est administré à la dose de 375 mg/m² en IV une fois par semaine durant 4 semaines. Ce produit peut être administré avec la fludarabine et la cyclophosphamide.

L'alemtuzumab est un anticorps dirigé contre CD52 et s'administre en cas de résistance au traitement. Ce produit peut être administré en association avec la fludarabine ou le rituximab.

Maladie**Synonymie****LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE**

LMC

Définition

- Syndrome myéloprolifératif défini par :
 - une prolifération harmonieuse de la lignée granuleuse ;
 - la présence d'une anomalie chromosomique : t(9;22) ;
 - une évolution constante vers une leucémie aiguë.

Physiopathologie

Maladie monoclonale affectant à l'origine la cellule-souche totipotente.

Signes cliniques

- **Surtout entre 35 et 60 ans.**
- **Altération de l'état général, splénomégalie.**
- **Crises de goutte, thromboses.**

Signes biologiques

- **Sang :**
 - Hb et GR : légèrement diminués, anémie normochrome ;
 - GB : $> 50 \times 10^9/L$;
 - frottis : myélémie importante avec discrète éosinophilie et basophilie ;
 - plaquettes : normales ou augmentées ($500 \text{ à } 600 \times 10^9/L$ en général).
- **Moelle :** myélogramme : hyperplasie granuleuse, mégacaryocytaire.
- **Biopsie :** disparition des adipocytes, réticuline normale ou légèrement augmentée.

Examens complémentaires

- Phosphatases alcalines leucocytaires effondrées.
- Étude du caryotype ou PCR pour mettre en évidence le chromosome Philadelphie+++ = translocation réciproque t(9;22) :
 - oncogène c-abl localisé en q34.1 (chr.9) ;
 - zone de cassure au niveau du chromosome 22 située dans une région restreinte appelée bcr ;
 - réarrangement : formation d'un néogène (bcr-abl) hybride, transcrit en un ARNm qui est traduit en une protéine chimère de PM = 210 KD ayant une puissante activité tyrosine-kinase qui active la prolifération cellulaire.
- Acide urique, vitamine B₁₂, LDH et lysozyme augmentés.
- Hémostase : anomalies de l'adhésivité et de l'agrégation des plaquettes : troubles de l'hémostase primaire.
- Cultures cellulaires : augmentation de la pousse des précurseurs granuleux.

Traitement

Le but du traitement est d'obtenir une rémission hématologique avec, si possible, rémission cytogénétique. Le score pronostique permet de dégager des indications thérapeutiques.

L'imatinib (400 à 600 mg/j) représente actuellement le traitement de référence de la LMC. Ce produit a une capacité à inhiber l'activité tyrosine-kinase de BCR-ABL, anomalie moléculaire responsable de la LMC. L'imatinib est indiqué en phase chronique et en phase d'accélération de la maladie (phase blastique). Aucune contre-indication n'est liée à l'âge avec ce produit. L'imatinib entraîne une réponse favorable au niveau clinique et hématologique, mais également une réponse cytogénétique (normalisation du caryotype) et une réponse biologique moléculaire. Une résistance primaire (rare en traitement chronique) ou secondaire est parfois observée.

L'allogreffe, meilleur traitement du sujet jeune en phase chronique, donne 50 à 60 % de guérison : c'est le seul traitement curatif de l'affection. Les autogreffes remettent les patients en phase chronique après une acutisation. Les allo- et autogreffes de moelle sont précédées par un conditionnement associant cyclophosphamide à forte dose et irradiation corporelle totale (TBI).

Les interférons alpha (IFN- α) sont utilisés à la dose de 5 mUI/m² en sous-cutané. Une adaptation de cette dose à la tolérance et à l'efficacité est nécessaire. Le syndrome pseudogrippal, constant, mais transitoire, doit être traité en tant que tel. La survenue de troubles psychiatriques de type dépressif ou une absence de réponse cytogénétique au-delà de 24 mois doit faire stopper le traitement. Les interférons permettent non seulement une rémission hématologique, mais aussi parfois une rémission cytogénétique. La survie des patients en est significativement améliorée. Les résultats sont meilleurs si le traitement est débuté dans les 12 mois après le diagnostic, si le patient a un score pronostique faible ou intermédiaire. On s'efforce de maintenir des taux de globules blancs inférieur à 3 000/ μ l, et de plaquettes inférieur à 100 000/ μ l. Les monochimiothérapies à base d'hydroxyurée (Hydréa®) à la dose de 50 mg/kg/j et le busulfan (Misulban®) à la dose de 0,05 à 0,1 mg/kg ne sont pratiquement plus prescrites.



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☒ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☒ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	présence		
Hémoglobine	☒ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	présence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	présence		
Réticulocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☒ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☐ N	☒ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☒ A	☐ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☐ N	☒ A		L.D.H.	☒ N	☒ A	
Lymphocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

acide urique
lysozyme
polynucléaires basophiles
vitamine B₁₂
chromosome Philadelphie (Ph1)

Examens en diminution

adhésivité plaquettaire
agrégation plaquettaire

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

hyperplasie granuleuse, mégacaryocytaire.

Biopsie médullaire :

disparition des adipocytes, réticuline normale ou légèrement augmentée.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie**Synonymie****LEUCÉMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES****LAL****Définition**

- Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations clonales de cellules hématopoïétiques immatures et malignes.
- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont caractérisées par une prolifération clonale de précurseurs des lignées lymphoïdes, morphologiquement anormaux, associée à un blocage de maturation.
- Cette prolifération siège initialement dans la moelle osseuse puis envahit le sang et certains organes. Il en résulte une insuffisance médullaire responsable de cytopénies (anémie $\pm$ thrombopénie $\pm$ neutropénie).

La fréquence des LAL est d'environ 2 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, avec deux pics de fréquence : un chez les enfants entre 2 et 10 ans, et un autre chez les adultes âgés (> 70 ans). Il existe des facteurs de risque : trisomie 21, maladie de Fanconi, ataxie-télangiectasie, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndromes myéloprolifératifs.

Signes cliniques

- La découverte se fait le plus souvent devant l'apparition de manifestations cliniques.

Manifestations tumorales

- Adénopathies superficielles ou profondes à l'origine de compression médiastinale, hépatomégalie, splénomégalie (75 % des cas chez l'enfant), tumeur rénale (rare).
- Atteintes neuroméningées :
 - syndrome méningé ;
 - paralysie des nerfs crâniens (en particulier V et VII).
- Lésions cutanées : nodules ou placards fermes.
- Hypertrophie amygdalienne.
- Atteinte gonadique : tuméfaction testiculaire.

Signes fonctionnels

- Altération de l'état général.
- Douleurs osseuses.

Insuffisance médullaire

- Anémie.
- Infections en rapport avec la neutropénie.
- Hémorragies liées à la thrombopénie : cutanéomuqueuses.

Signes biologiques

Hémogramme

- Anémie fréquente centrale (normochrome, normocytaire, arégénérative).
- Thrombopénie centrale fréquente.
- Hyperleucocytose le plus souvent faite de cellules blastiques. Cependant, le chiffre des globules blancs peut être normal ou diminué avec existence de blastes circulants dans la plupart des cas, mais l'absence de cellules blastiques dans le sang n'élimine pas le diagnostic de LA.
- Existence d'une neutropénie.

Myélogramme

- Indispensable pour le diagnostic, il permet :
 - de poser le diagnostic de leucémie aiguë ;
 - de réaliser une étude cytologique et cytochimique ;
 - de préciser son origine lymphoblastique (< 3 % de blastes peroxydases+) ;
 - de réaliser un immunophénotypage, un caryotype et une étude en biologie moléculaire des cellules blastiques pour compléter le diagnostic et identifier des facteurs pronostiques.
- Le diagnostic de leucémie aiguë est porté devant une infiltration médullaire de plus de 30 % de cellules blastiques. Elle est en général massive à 80-100 % dans les LAL.
- La classification FAB a défini 3 catégories de LAL (de LAL 1 à LAL 3) selon leur différenciation cytologique.

Description cytologique des blastes de la LAL 1

- Population homogène de blastes.
- Taille : deux fois la taille d'un lymphocyte.
- Noyau :
 - régulier ;
 - peu ou pas nucléolé ;
 - chromatine fine d'aspect laqué.
- Cytoplasme :
 - réduit à une couronne périnucléaire ;
 - discrètement basophile.
- Cytochimie : blastes peroxydase+ < 3 %.

Description cytologique des blastes de la LAL 2

- Population hétérogène de blastes (forme et taille).
- Noyaux : nucléolés, parfois irréguliers.
- Cytoplasme plus étendu que dans la LAL 1.
- Cytochimie : blastes peroxydase + < 3 %.

Description cytologique des blastes de la LAL 3

- Population homogène de blastes.
- Aspect de cellules de Burkitt : morphologie caractéristique.
- Cellules régulières.

- Taille moyenne.
- Cytoplasme :
 - très basophile ;
 - criblé de vacuoles.
- Un index mitotique élevé est habituel.

Biopsie médullaire

- Non indispensable au diagnostic sauf en cas de myélogramme hypocellulaire observé si myélofibrose associée à la prolifération ou LA à forme hypoplasique.
- Elle met en évidence :
 - soit une moelle pauvre avec des îlots de cellules blastiques ;
 - soit une moelle riche avec infiltration blastique massive parfois enserrée dans une réticulofibrose.
- Cas de la LAL 3 : aspect typique en « ciel étoilé ».

Marqueurs immunologiques

- L'immunophénotypage affirme l'origine lymphoblastique de la LAL ; il peut être réalisé sur la moelle ou le sang.
- L'immunophénotypage des antigènes de membrane par cytométrie de flux permet :
 - de déterminer le type de lignée cellulaire touché par la transformation maligne :
 - lignée B dans 80 % des cas ;
 - lignée T dans 20 % des cas ;
 - lignée non B non T correspondant à la prolifération d'un progéniteur très primitif commun aux lignées T et B (LAL nulles, très rares) ;
 - de classer les cellules en fonction de leur degré de maturation :
 - les formes LAL 1 et LAL 2 peuvent revêtir pratiquement tous les phénotypes immunologiques ;
 - la forme LAL 3 possède un phénotype B « immature » et exprime CD10.

Cytogénétique

- Elle permet :
 - de donner des indications pronostiques ;
 - l'étude de la maladie résiduelle ;
 - la mise en évidence de gènes impliqués dans la maladie.
- Classification MIC (morphologie, immunologie, cytogénétique) : permet de définir des entités auxquelles sont liés des pronostics différents.

Anomalies chromosomiques, quelques exemples :

- t(4;11)(q21;q23) :
 - associée à des cellules B immatures (CD19⁺, CD10⁻, CD20⁻) ;
 - touche souvent l'enfant très jeune ;
 - pronostic très sombre ;
 - gène *MLL* en 11q23 et AF4 en 4q21.

- t(1;19)(q23;p13) :
 - associée à un phénotype pré-B ;
 - gènes E2A en 19p13 et PBX1 en 1q23 ;
 - plus fréquent chez l'enfant ;
 - caryotype : translocation (4;11)(q21;q23).
- t(9;22)(q34;q11) :
 - associée à des cellules B ;
 - pronostic très sombre ;
 - touche 30 % des adultes surtout après 50 ans ;
 - plus rare chez l'enfant (5 %) ;
 - gènes *ABL* et *BCR* ;
 - conséquences moléculaires :
 - traduction d'une protéine P210 dans la moitié des cas ;
 - traduction d'une protéine P190 dans l'autre moitié des cas.
- t(12;21)(p12;q22) :
 - LAL B CD10⁺ de l'enfant ;
 - gènes *ETV6* et *AML1*.
- t(8;14)(q24;q32) et variants :
 - quasi pathognomonique des LAL 3 et du lymphome de Burkitt (cellule maligne B mature) ;
 - gènes impliqués :
 - oncogène *MYC* en 8q24 ;
 - gènes des chaînes lourdes d'immunoglobulines (IgH) en 14q32 ;
 - conséquences moléculaires : l'oncogène est sous la dépendance d'un promoteur de chaîne d'immunoglobuline et son expression est augmentée.
- Variants de la t(8;14)(q24;q32) :
 - t(2;8)(p12;q24) : gènes des chaînes légères kappa (Ig k) en 2p12 ;
 - t(8;22)(q24;q11) : gènes des chaînes légères k (Ig k) en 22q11.
- Translocations impliquant le chromosome 14q11 :
 - associée à des cellules T ;
 - gènes impliqués :
 - récepteur des chaînes T de la superfamille des immunoglobulines (TCR) en 14q11 ;
 - t(11;14)(p13;q11) : oncogène *RBTN2* en 11p13 ;
 - t(10;14)(q24;q11) : oncogène *HOX11* en 10q24.
- Autre :
 - del(6q) ;
 - réarrangements 9p ;
 - réarrangements 12p ;
 - hyperploïdies (bon pronostic chez l'enfant) ;
 - hypoploïdies ;
 - certaines de ces anomalies sont d'un pronostic relativement favorable.

Biologie moléculaire

- Intérêt en cas de caryotype négatif.
- Permet de suivre la maladie résiduelle.
- Permet d'adapter le traitement chez l'enfant.

Pronostic

Le pronostic des leucémies lymphoblastiques aiguës dépend de facteurs bien identifiés.

Âge

- Pronostic plus favorable entre 4 et 10 ans.
- Pronostic moins favorable après 20 ans et chez l'enfant de moins de 1 an.
- Pronostic sombre après 60 ans en raison principalement de la fréquence de LAL Ph1⁺.

Importance du syndrome tumoral

- Pronostic défavorable si :
 - blastes > 30 000/mm³ au diagnostic (formes hyperleucocytaires) ;
 - atteinte méningée d'emblée.

Critères immunologiques

- Le CD10 est corrélé au meilleur pronostic chez l'enfant.
- Les formes LAL B immunologiquement immatures ont un pronostic péjoratif (CD19⁺, CD20⁻, CD10).
- Les LA biphénotypiques sont de pronostic défavorable.

Critères cytogénétiques

- Sont de pronostic défavorable les translocations suivantes :
 - t(1;19) chez l'adulte ;
 - t(4;11)(q21;q23) ;
 - t(9;22)(q34;q11) ;
 - monosomie 7 et trisomie 8 chez l'adulte ;
 - anomalies du 11q23.
- La t(8;14)(q24;q32) associée à la LAL 3 reste de pronostic défavorable, mais à un moindre degré en raison des nouveaux protocoles thérapeutiques.

Traitement

- Objectif du traitement : guérison de la maladie.
- 30 à 40 % de guérison des LAL de l'adulte.
- Plus de 75 % de guérison des LAL de l'enfant.

a) Chimiothérapie**Traitement initial d'induction****Objectif**

- Obtention d'une rémission complète :
 - disparition des blastes dans la moelle et le sang ;

- régression de toutes les manifestations éventuelles du syndrome tumoral (les masses médiastinales disparaissent rarement complètement) ;
- rétablissement de l'hématopoïèse normale.

Moyens

- Association de polychimiothérapie et de corticoïdes : corticoïdes + vincristine $\pm$ anthracyclines $\pm$ L asparaginase.
- Prévention et/ou traitement des localisations méningées par injections intrathécales de méthotrexate et irradiation encéphalique.

Traitements associés pour prévenir et/ou traiter

- Syndrome de lyse : libération massive par les cellules tumorales de leurs constituants à l'origine de complications métaboliques (hypocalcémie, hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphorémie responsable d'insuffisance rénale chronique [IRC]).
- Infections (isolement en chambre protégée, antifongiques, antibiotiques en cas de fièvre, facteurs de croissance...).
- Hémorragies (transfusion si plaquettes < 20 G/L).
- Anémie (transfusion si hémoglobine < 8 g/dL).

Résultats

- Rétablissement de l'hématopoïèse normale après 3 à 4 semaines minimum d'aplasie thérapeutique.
- La rémission complète est obtenue dans :
 - 75 % des cas chez l'adulte ;
 - 90 % des cas chez l'enfant.

Traitement postinduction

- Les indications des différentes modalités de traitement postinduction font l'objet d'études prospectives cliniques, tenant compte des facteurs pronostiques de la LAL.
- Chimiothérapie :
 - traitement de consolidation : il s'agit d'une ou deux cures de chimiothérapie lourde utilisant les mêmes substances qu'en induction ;
 - traitement d'entretien : il s'agit de cures de chimiothérapie peu agressive pendant environ 2 ans.

b) Autogreffe

- Rarement proposé en première rémission complète (RC), mais en seconde RC en absence de donneurs HLA-compatibles.
- Prélévées chez les patients en rémission complète, les cellules souches hématopoïétiques sont réinjectées après une intensification thérapeutique (polychimiothérapie lourde associée à une irradiation corporelle totale dans la plupart des cas).

(suite p. 148)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

	★ ★ ★ ★ ★	maladie non héréditaire		
Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	
Plaquettes	☐ N	☐ A	☒ D	
Leucocytes	☒ N	☒ A	☒ D	
Polynucléaires neutro	☐ N	☐ A	☒ D	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		
Lymphocytes	☐ N	☒ A	☐ D	
Lympho hyperbaso	absence			
Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Myélocytes	absence			
Myéloblastes	absence			
Érythroblastes	absence			
Lymphoblastes	présence			
Blastes	présence			
Plasmocytes	absence			
Hb anormale	absence			
Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D	
Bilirubine libre	☒ N	☐ A		
L.D.H.	☒ N	☒ A		
Protéines totales	☒ N	☐ A		

Examens en augmentation

hiatus leucémicus

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

Indispensable pour le diagnostic, il permet :

- de poser le diagnostic de leucémie aiguë ;
 - de réaliser une étude cytotologique et cytochimique ;
 - de préciser son origine lymphoblastique (< 3 % de blastes peroxydases+) ;
 - de réaliser un immunophénotypage, un caryotype et une étude en biologie moléculaire des cellules blastiques pour compléter le diagnostic et identifier des facteurs pronostiques.
- Le diagnostic de leucémie aiguë est porté devant une infiltration médullaire de plus de 30 % de cellules blastiques. Elle est en général massive à 80-100 % dans les LAL.
- La classification FAB a défini trois catégories de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) (de LAL 1 à LAL 3) selon leur différenciation cytotologique.

Biopsie médullaire :

- Non indispensable au diagnostic sauf en cas de myélogramme hypocellulaire observé en cas de myélofibrose associée à la prolifération ou de leucémie aiguë (LA) à forme hypoplasique.
- Elle met en évidence :
 - soit une moelle pauvre avec des îlots de cellules blastiques ;
 - soit une moelle riche avec infiltration blastique massive parfois enserrée par une réticulofibrose.
- Cas de la LAL 3 : aspect typique en « ciel étoilé ».

c) Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

- Selon les équipes, l'allogreffe est proposée :
 - systématiquement en première RC en présence de donneurs HLA-compatibles ;
 - en première RC pour les LA de pronostic défavorable ;
 - au diagnostic ;
 - en seconde RC après rechute.
- Principe :
 - destruction de la moelle du receveur par un conditionnement à dose léthale (irradiation corporelle totale + chimiothérapie) ;
 - injection de cellules hématopoïétiques d'un donneur HLA compatible.
- L'intérêt de l'allogreffe repose sur l'effet antitumoral des cellules immuno-compétentes du donneur.

d) Prévention des rechutes méningées

- Elle est systématique.
- Elle fait appel à :
 - l'injection de chimiothérapies intrathécales de méthotrexate ;
 - l'irradiation encéphalique.

e) Résultats

- Chez l'enfant :
 - RC > 90 % ;
 - survie sans rechute à 5 ans : 70 %.
- Chez l'adulte :
 - RC est obtenue dans 75 % des cas ;
 - rechutes fréquentes ;
 - survie à 5 ans : 25 à 40 % selon les études.

Maladie**Synonymie****LEUCÉMIES AIGÜES MYÉLOBLASTIQUES**

LAM0, LAM1, LAM2

Définition

Prolifération monoclonale de cellules hématopoïétiques jeunes d'origine myéloïde, à différenciation $\pm$ bloquée, envahissant la moelle osseuse et s'accompagnant le plus souvent d'une insuffisance médullaire.

Physiopathologie

Les leucémies aiguës myéloblastiques sont également réparties dans les deux sexes. Elles sont plus fréquentes avec l'âge, surtout à partir de 60 ans.

Les facteurs favorisants habituels des hémopathies, un antécédent de traitement antitumoral (alkylants+++), ou d'une autre hémopathie (syndrome myéloprolifératif surtout leucémie myéloïde chronique (LMC), syndrome myélodysplasique surtout avec excès de blastes) sont retrouvés dans 15 % des cas et constituent un facteur aggravant.

Le délai entre une première chimiothérapie et la leucémie aiguë myéloblastique est de l'ordre de 5 ans.

Certaines maladies congénitales sont corrélées à un risque important de leucémie aiguë myéloblastique : la trisomie 21 a un risque de leucémie aiguë myéloblastique multiplié par 20.

Signes cliniques

Il est nécessaire de distinguer les signes revenant à l'insuffisance médullaire de ceux du syndrome tumoral.

a) Syndrome d'insuffisance médullaire

Il ne présente aucune spécificité. Cependant :

- l'anémie est quasi constante mais son degré et sa tolérance sont très variables ;
- les complications infectieuses surviennent quand la neutropénie est inférieure à $500/\text{mm}^3$. Leur localisation préférentielle est le poumon, la sphère ORL (angine des leucémies) et la peau. 50 % des patients sont fébriles à l'admission, mais une infection n'est réellement documentée que dans 5 % des cas. La plupart de ces fièvres sont dites spécifiques, preuve en est leur disparition sous chimiothérapie ;
- il se manifeste par un simple purpura, des gingivorragies ou des épistaxis ; la thrombopénie s'observe dans 20 % des cas. Les hémorragies viscérales se voient en cas de thrombopénie majeure (risque hémorragique immédiat) inférieure à $20\,000/\text{mm}^3$, ou quand des troubles de la coagulation viennent s'ajouter (CIVD).

b) Syndrome tumoral

Les adénopathies, périphériques ou profondes, l'hépatomégalie et la splénomégalie, quand elles sont présentes, sont de taille variable.

Les infiltrations cutanées ou **leucémides**, l'hypertrophie gingivale et la leucostase sont fréquentes dans les leucémies aiguës myéloblastiques.

La leucostase est la conséquence d'une hyperleucocytose $> 100\,000/\text{mm}^3$. Elle peut prendre deux aspects selon l'organe envahi : dyspnée et opacités bilatérales diffuses quand le poumon est atteint, céphalées et obnubilation traduisant une mauvaise circulation cérébrale.

Ces divers signes sont diversement associés et le tableau clinique initial est alors très varié : de la forme asymptomatique découverte sur un hémogramme systématique au tableau gravissime avec hémorragies et septicémie.

Signes biologiques

a) Numération-formule plaquettes ou hémogramme

Faite en urgence, elle montre :

- une anémie normocytaire, normochrome arégénérative d'importance variable ;
- une leucocytose variable, certaines formes ne s'accompagnant pas de passage sanguin, d'autres étant très hyperleucocytaires (hyperleucocytose $> 10\,000/\text{mm}^3$). La morphologie des blastes peut être observée. La neutropénie doit être quantifiée ;
- la thrombopénie doit être quantifiée.

b) Myélogramme

Le diagnostic de leucémie aiguë myéloblastique est porté devant une infiltration myéloblastique médullaire $> 30\%$, quels que soient la rapidité d'évolution et le degré de passage sanguin des cellules leucémiques. Cette infiltration atteint souvent des valeurs de 80-90 % avec disparition quasi complète des lignées myéloïdes normales avec blocage de la maturation myéloïde (disparition des myélocytes et métamyélocytes).

Si une maturation persiste, elle est dysmorphique, consistant en une dégranulation des polynucléaires neutrophiles (anomalie de Pelger-Huet). Les blastes ont un rapport nucléo-cytoplasmique (N/C) très élevé, un ou plusieurs nucléoles, un cytoplasme basophile sans grain.

La coloration de May-Grünwald-Giemsa (MGG) met ici en évidence des granulations azurophiles cytoplasmiques, prenant parfois un aspect en bâtonnets, et alors appelé corps d'Auer : c'est un signe cytologique de différenciation myéloïde.

Classification

LAM avec différenciation minimale (M0)

Cytologie

- LA non classable sur les critères morphologiques (blastés indifférenciés).

Cytochimie

- La myéloperoxydase (MPO) est négative.

Immunophénotypage

- Le phénotype permet le diagnostic :
 - absence de marqueur lymphoïde ;
 - présence des marqueurs suivants : CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR et CD7.

Cytogénétique

- Anomalies du caryotype observées dans 80 % des cas :
 - monosomie totale ou partielle 5q et/ou 7q ;
 - anomalies complexes (souvent).

LAM sans maturation (M1)

Cytologie

- Blastés > 90 % des cellules médullaires (absence de maturation granuleuse ou maturation inférieure à 10 %).
- Morphologie proche de celle du myéloblaste normal.
- Ils sont caractérisés par la présence de granulations azurophiles intracytoplasmiques et/ou de corps d'Auer.

Cytochimie

- La MPO est positive dans plus de 3 % des blastés.

Immunophénotypage

- Le phénotype habituel des blastés est : CD34⁺, CD117⁺, CD33⁺, CD13⁺, HLA-DR⁺ et CD7⁺.

Cytogénétique

- Les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes sont la trisomie 8, la monosomie 7, la t(9;22).

LAM avec maturation (M2)

Cytologie

- Blastés : 30 à 90 % des cellules médullaires.
- Morphologie : myéloblastes, quelquefois très granuleux ; corps d'Auer fréquents.
- Coexistence d'une maturation granuleuse représentant 10 à 70 % des éléments, allant jusqu'aux polynucléaires, avec parfois des anomalies morphologiques.

Cytochimie

- La myéloperoxydase (MPO) est positive.

Immunophénotypage

- Le phénotype habituel des blastes est :
 - CD34, CD117, CD13, CD33, HLA-DR ;
 - avec parfois CD7 et CD15.

Cytogénétique

- La translocation t(8;21)(q22;q22) se voit dans 25 % des cas de M2. Ces LAM2 t(8;21) positives sont de pronostic plutôt favorable.

Aspects moléculaires

- La t(8;21) génère un réarrangement des gènes *AML*, (sur le chromosome 21) et *ETO* (sur le chromosome 8) et la production d'un transcrit de fusion *AML-ETO*.
- Ce réarrangement peut être identifié par RT-PCR lorsqu'il n'est pas détecté par le caryotype classique.

Traitement des LAM

Traitement d'induction

Le traitement comporte d'abord une chimiothérapie d'induction dont le but est d'obtenir une rémission complète (RC). La toxicité hématologique est majeure et le traitement ne se conçoit qu'en milieu spécialisé pour pallier les conséquences, en particulier infectieuses. La rémission est obtenue dans 75 % des cas après mise en œuvre d'une polychimiothérapie de 4 semaines, associant principalement anthracycline et cytosine arabinoside. Il faut noter que le pourcentage de rémission chronique tombe à 50 % au-delà de 60 ans. Ces traitements entraînent de façon constante une aplasie médullaire de 3 semaines en moyenne à partir de la fin du traitement, le début de l'aplasie pouvant survenir dès les premiers jours de l'administration du traitement d'induction. Le traitement symptomatique de la période d'aplasie comporte des transfusions de globules rouges, des transfusions de plaquettes, un traitement préventif et curatif des complications infectieuses.

Traitement de la CIVD

La coagulation intravasculaire disséminée peut s'observer au diagnostic, et surtout après mise en route du traitement d'induction. Cette CIVD est le plus souvent seulement biologique, sauf dans les LAM 3 où elle peut entraîner le décès en particulier par hémorragie cérébrale. Il est essentiel d'assurer le maintien d'un chiffre de plaquettes supérieur à 50 000/mm³. L'utilisation de l'héparinothérapie à faible dose (1 mg/kg/j en perfusion continue) permet habituellement d'améliorer les anomalies biologiques, mais son intérêt pour prévenir les conséquences hémorragiques graves reste discuté.

Prévention des complications métaboliques du syndrome de lyse

Elle comporte l'administration préventive d'Uricozyme® pendant les premiers jours du traitement (pour prévenir l'élévation de l'uricémie) et une hyper-

hydratation avec alcalinisation pour réduire le risque de précipitations intratubulaires d'acide urique.

Traitement postinduction

Lorsqu'une RC a été obtenue, le choix réside entre la chimiothérapie d'entretien, les chimiothérapies de consolidation, l'autogreffe de moelle et l'allogreffe de moelle.

La chimiothérapie comporte soit un traitement d'entretien par chimiothérapie continue, soit un traitement de consolidation par des cures plus intensives tous les 3 ou 4 mois en milieu spécialisé. Chez le sujet âgé, seul le traitement de maintenance peut être institué sur 12 à 18 mois. Les produits utilisés sont les mêmes que ceux de la cure d'induction. Il est admis que 2 à 3 cures apaisantes sur 4 à 6 mois sont nécessaires.

Seuls 25 à 50 % des patients ont une chance de guérison, la majorité des rechutes se faisant pendant le traitement ou au cours de l'année qui suit l'arrêt de la chimiothérapie.

Chez le sujet âgé, la survie à 5 ans n'excède pas 15 à 20 %. Une série de travaux récents suggère que l'utilisation de cures de consolidation comportant de l'aracytine à fortes doses représente un progrès significatif.

L'autogreffe est possible par prélèvement de cellules souches hématopoïétiques pendant la rémission chronique. Celles-ci sont utilisées pures, ou traitées par des agents chimiques, physiques ou immunologiques afin d'éliminer les cellules malignes résiduelles. Il n'y a pas de rejet de greffe (GVH) mais le patient ne bénéficie pas de l'effet GVL. Dans la leucémie aiguë myéloblastique, l'autogreffe n'apporte pas de vrai bénéfice, mais mérite d'être tentée. Elle n'est pas possible après 65 ans et difficile au-delà de 60 ans.

L'allogreffe de moelle guérit dans 50 à 70 % des cas une leucémie aiguë myéloblastique. Le conditionnement de la greffe (TBI, Endoxan® à forte dose) et l'effet GVL équivalent à une immunothérapie active participent à la guérison. La greffe doit être effectuée pendant la première rémission. Après, les résultats sont moins bons. Seuls 10 % des patients peuvent bénéficier d'une allogreffe. Elle n'est pas possible après 55 ans et difficile au-delà de 50 ans.

La prophylaxie neuroméningée par chimiothérapie intrathécale, associée ou non à une irradiation encéphalique à 18 Gy, n'est justifiée à titre systématique que dans les LAM 5 et dans les LAM hyperleucocytaires recevant un traitement d'entretien classique. L'introduction de la cytosine arabinoside à forte dose dans les traitements d'intensification rend probablement inutile ce traitement préventif.

Résultats

Les résultats du traitement des LAM restent globalement décevants malgré des progrès réguliers. La probabilité d'obtenir une rémission complète est d'environ 75 %, modulée en fonction de facteurs de pronostic encore mal identifiés. Les risques de rechutes restent considérables. Dans les séries

comportant des malades non sélectionnés, les survies sans rechute à 5 ans sont généralement inférieures à 20 %, variant de 30 à 45 % à 3 ans où l'on peut observer un faux plateau.

Rechutes

La rechute est fréquente dans les leucémies aiguës myéloblastiques. Plus elle est précoce et plus son pronostic est défavorable. Une deuxième rémission peut être obtenue. Si une allogreffe est possible, elle s'impose. Sinon, il faut essayer un traitement de postinduction différent du premier : autogreffe si le premier traitement était purement chimiothérapique, chimiothérapie si le premier traitement comportait une autogreffe.



Photos

Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☐ N	☐ A	☒ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	présence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	présence		
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☐ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☒ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☐ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☒ A	
Lymphocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

hiatus leucémicus
corps d'Auer
temps de saignement (N)

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

Le diagnostic de leucémie aiguë myéloblastique est porté devant une infiltration myéloblastique médullaire > 30 %, quelle que soit la rapidité d'évolution et le degré de passage sanguin des cellules leucémiques. Cette infiltration atteint souvent des valeurs de 80-90 % avec disparition quasi complète des lignées myéloïdes normales avec blocage de la maturation myéloïde (disparition des myélocytes et métamyélocytes).

Si une maturation persiste, elle est dysmorphique, consistant en une dégranulation des polynucléaires neutrophiles (anomalie de Pelger-Huet). Les blastes ont un rapport nucléo-cytoplasmique très élevé, un ou plusieurs nucléoles, un cytoplasme basophile sans grain. Le MGG met ici en évidence des granulations azurophiles cytoplasmiques prenant parfois un aspect en bâtonnets, et alors appelé corps d'Auer : c'est un signe cytologique de différenciation myéloïde.

LAM avec différenciation minimale (M0) :

cytologie : LA non classable sur les critères morphologiques (blastes indifférenciés).

LAM sans maturation (M1) :

cf. clinique.

LAM avec maturation (M2) :

cf. clinique.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie

Synonymie

MALADIE HÉMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NÉ

MHNN

Définition

- Elle résulte d'une incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire. Toujours liée à une immunisation maternelle vis-à-vis d'un Ag érythrocytaire foetal → Ac correspondant chez la mère. En retour, passage actif des Ig maternelles (IgG) au travers du placenta → anémie hémolytique.
- L'immunisation à l'Ag D est la plus fréquente (> 50 % des cas), mais aussi à c, e, C, Kell, Fya, A, B...
- Certains Ag jamais en cause car ils sont absents de la membrane des GR du nouveau-né (Lea).
- Peut se rencontrer aussi vis-à-vis des Ag foetaux des plaquettes → thrombopénies néonatales par allo-immunisation.
- Peut se rencontrer aussi vis-à-vis des Ag foetaux des polynucléaires → neutropénies néonatales par allo-immunisation.

Physiopathologie

- Nécessité d'une différence antigénique entre groupe sanguin de mère et fœtus. Ex : dans système Rh : nécessaire mère Rhésus négatif et fœtus Rh positif.
- Nécessité d'un contact antigénique fœtus-mère.
- Immunisation en deux temps :
 - phase de mémorisation au cours du 1^{er} contact ;
 - phase de fabrication d'Ac au cours du 2^e contact.

Circonstances de survenue des contacts

- Greffes d'organe.
- Transfusion de sang hétéro-Rh.
- Passage de GR foetaux Rhésus positif chez la mère Rhésus négatif (accouchement, fausse-couche...).

Conséquences

- Ac produits = Ac immuns soit incomplets (IgG), soit complets (IgM).
- Les IgG franchissent la barrière placentaire et sensibilisent les GR foetaux qui sont détruits.
- Conséquences foetales : anémie, hypertrophie des organes hématopoïétiques, hyperbilirubinémie, érythroblastose. Parfois anasarque fœtoplacentaire, mort *in utero*.
- À la naissance, il est nécessaire de traiter l'hyperbilirubinémie sinon il y a une possibilité d'ictère néonatal sévère avec danger d'ictère nucléaire (dépôt bilirubine libre sur noyaux gris centraux).

Dépistage du risque de maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN)

- Détermination du groupe et du Rhésus de la mère lors de déclaration de grossesse.
- Recherche Ac immuns incomplets (test de Coombs indirect) et complets (en milieu salin) chez toutes les femmes Rhésus négatif lors de la déclaration et des visites des 6, 8 et 9^e mois.

Surveillance clinique des patientes à risque

(= soit immunisées avant la grossesse, soit au cours de la grossesse)

- Recherche d'antécédents : transfusionnels, hémolytiques, fausses couches...
- Surveillance clinique : vitalité et croissance fœtale, néphropathie maternelle, coagulopathie.

Surveillance biologique

- Titrage des Ac : risque faible si $< 1/16$ (en Coombs indirect).
- Dosage pondéral : plus sensible. $1 \mu\text{g} = 1/32$.
- Groupe du père. Si le père est Rhésus positif homozygote, le fœtus sera Rhésus positif.
- Étude du liquide amniotique : mesure de la quantité de pigment biliaire intra-amniotique.
- En cas de complications fœtales redoutées :
 - étude spectrophotométrique de la bilirubine amniotique ;
 - lécithine/sphingomyéline > 2 si maturité pulmonaire.

Surveillance échographique

Signes cliniques

- Formes de gravité variable.

Formes moyennes

- **Ictère, pâleur, hépatosplénomégalie.**
- Anémie, érythroblastose, hyperbilirubinémie libre.

Formes graves, majeures

- **Anasarque avec majoration signes précédents + œdème, syndrome hémorragique, hypoprotéinémie, troubles de la coagulation avec diminution des plaquettes et déficit en facteurs ; acidose métabolique.**
- **Anémie pure ou isolée.**
- **Forme infraclinique.**

Signes biologiques

Dépistage durant la grossesse :

Détermination du statut immunologique de la mère

- Groupage ABO, Rhésus et Kell pour toutes les primipares et les multipares non testées à la première consultation ; second groupage ensuite.

(suite p. 160)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☒ A	☐ D	Érythroblastes	présence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☒ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☐ N	☒ A	☐ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☒ A	☐ D	Bilirubine libre	☒ N	☒ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☒ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

coombs direct +
coombs indirect +
fer sérique

Examens en diminution

haptoglobine

Autres milieux biologiques

Étude du liquide amniotique :

mesure de la quantité de pigment biliaire intra-amniotique.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

- Il faut faire la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) chez toutes les femmes enceintes et faire le titrage des anticorps (Ac) si la recherche est positive (le risque de MHNN existe si le titre est supérieur au 1/16). La technique de la RAI et du titrage est la suivante : on effectue des dilutions du sérum de la mère qu'on met en contact avec des hématies (Rh+ et panel d'hématies avec divers Ag) à 37 °C, puis on met en évidence les anticorps (Ac) fixés par agglutination avec une antiglobuline. L'Ac antiérythrocytaire doit être ensuite identifié grâce à des panels d'hématies. Pour les femmes Rh+, il faut faire la RAI à 6 mois. Pour les femmes Rh-, faire RAI (et titrage) avant 3 mois, à 6 mois, 8 mois et 9 mois, et dans les 2 mois suivant l'accouchement. Pour les femmes immunisées, faire des RAI et des titrages réguliers.
- On peut également mesurer la concentration en Ac antiD en mg/ml (technique utilisant des hématies bromélinées sur autoanalyseur en flux).

Confirmation de la présence de l'Ag chez le père.

La détermination du groupe sanguin fœtal est parfois préconisée, mais le prélèvement est sujet à risques.

Étude du liquide amniotique (amniocentèse).

On détermine la concentration en bilirubine par mesure de l'indice optique du liquide amniotique à 450 nm qui, rapporté au diagramme de Liley, donne un reflet indirect du degré d'hémolyse. Cet examen, relativement fiable dans les immunisations anti-D ou E, peut être pris en défaut dans les immunisations anti-Kell où des anémies sévères peuvent survenir en l'absence d'élévation franche de l'indice optique.

À la naissance :

Le sang du nouveau-né :

- Anémie parfois majeure Hb < 50 g/L (N = 170-220 g/L), régénérative (réticulocytes > 200 G/L).
- Hyperleucocytose variable, avec érythroblastémie importante (parfois plus de 500 érythroblastes pour 100 leucocytes).
- Thrombopénie absente ou modérée.
- Excès de bilirubine libre.

Les groupages sanguins = étape majeure du diagnostic

- Enfant : définir le phénotype Rh (le plus souvent Rh+). En cas de MHNN, la réaction de Coombs direct est positive chez le nouveau-né (type IgG).
- La mère est Rh négatif et il y a présence d'agglutinines irrégulières (RAI) dans son sérum.

- Le père est Rh positif (si la MHNN implique d'autres antigènes que D : le père possède toujours l'antigène en cause et la mère jamais).

Traitement

Lors d'immunisations très importantes, en particulier anti-D, anti-c ou anti-K une césarienne sera pratiquée avant terme pour soustraire l'enfant à l'action néfaste des anticorps maternels.

Parfois, si l'anémie fœtale est trop importante, il est nécessaire de pratiquer des transfusions, voire des exsanguino-transfusions partielles *in utero* jusqu'au moment où la césarienne sera possible.

Maladie**Synonymie****MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE****SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE, PURPURA THROMBOTIQUE****Définition**

Les microangiopathies thrombotiques se caractérisent par l'association d'une anémie hémolytique par fragmentation mécanique avec présence de schizocytes, d'une thrombopénie et de microthromboses pouvant toucher de nombreux organes (reins, SNC, poumons).

On distingue deux syndromes principaux :

- le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou syndrome de Moschowitz, syndrome rare avec prédominance féminine, connaissant un pic de fréquence autour de 40 ans (exceptionnel chez l'enfant et la personne âgée). Il n'y a pas de notion saisonnière ni de formes familiales (différence avec SHU) ;
- le syndrome hémolytique et urémique (SHU), qui a un pic de fréquence chez l'enfant avec des formes saisonnières de juin à septembre (association à un contexte infectieux) ou familiales.

Il existe une proximité nosologique de ces pathologies avec les syndromes de CIVD (syndromes de prééclampsie et les HELLP (*hémolysis, elevated liver enzyme, and low platelets*) syndromes en particulier), les hypertensions malignes et le syndrome de Trousseau lié aux métastases myélo-sanguines des cancers.

Physiopathologie***Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)***

Idiopathique dans la majorité des cas, cette pathologie peut être induite par des médicaments : ciclosporine, œstrogènes, mitomycine, quinine, pénicillamine, ticlopidine, ou peut apparaître lors d'une infection par le VIH ou au cours d'un LED. Différentes anomalies sont évoquées pour expliquer l'apparition de la pathologie. Citons :

- les lésions endothéliales précoces induites par : endotoxines bactériennes, immuns complexes circulants, médicaments ou leurs métabolites, stress oxydatif leucocytaire ;
- les facteurs plasmatiques proagrégants provoquant un processus d'agrégation plaquettaire massif et formation de nombreux microthrombi riches en facteur Willebrand ;
- le déficit de la protéolyse intravasculaire du facteur Willebrand conduisant à la présence de formes de très haut poids moléculaire se liant aux plaquettes et provoquant leur agglutination aux forces de cisaillement élevées (micro-circulation) ;
- le déficit de la biosynthèse endothéliale de PGI₂ ;

– l'hypofibrinolyse.

Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Outre les facteurs déclenchants des formes saisonnières, on peut évoquer l'intervention des facteurs suivants :

- *E. coli* producteurs de vérotoxines ;
- endotoxines ;
- stress oxydatif leucocytaire ;
- Ac anticystéine protéinase Ca-dépendante.

Dans le cas des formes familiales, on a pu évoquer l'existence d'un déficit en cystéine protéinase calcium-dépendante responsable de la protéolyse du facteur Willebrand.

Signes cliniques

Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

Le purpura thrombotique thrombocytopénique survient plus souvent chez l'adulte et comporte fièvre, purpura, ictère, atteinte neurologique prédominante (paresthésies, aphasie, troubles visuels, coma...), troubles pulmonaires (tachypnée ; détresse respiratoire...) et anomalies rénales inconstantes (environ dans la moitié des cas).

Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Le syndrome hémolytique urémique, survenant plus souvent chez le jeune enfant, comporte des prodromes infectieux fréquents avec des épisodes diarrhéiques. Il existe toujours une atteinte rénale aiguë, l'atteinte neurologique ne survenant que chez environ un tiers des malades.

Signes biologiques

Les anomalies biologiques suivantes peuvent être rencontrées, à des degrés variables :

- anémie hémolytique d'intensité variable avec présence de schizocytes (aniso-poïkylocytose, polychromatophilie, discrète érythroblastose possible) ;
- thrombopénie d'intensité variable (10 à 100 G/L) ;
- hyperleucocytose fréquente (50 %) parfois associée à une discrète myélémie ;
- signes biologiques d'hémolyse ;
- augmentation de l'hémoglobine plasmatique ;
- élévation des LDH ;
- chute de l'haptoglobine ;
- bilan d'hémostase normal (taux de prothrombine [TP], temps de céphaline activée [TCA], fibrinogène) ;
- augmentation des marqueurs d'activation de l'hémostase (Complexes TAT, fragment 1-2) ;
- augmentation du facteur Willebrand (lésions vasculaires).

Traitement

En dehors du traitement adapté à l'étiologie, si une cause précise a pu être individualisée (cytotoxiques, immunosuppresseurs, VIH, accouchement), deux circonstances doivent être envisagées.

Traitement symptomatique du SHU typique

La mise au repos du tube digestif, le contrôle hydroélectrolytique des sujets anuriques, la dialyse et éventuellement la transfusion sanguine si l'anémie est importante ont considérablement amélioré le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques est très discuté : dans les infections à *E. coli* O157:H7, il augmenterait le risque de SHU en favorisant, par leur action sur la membrane de la bactérie, la libération de toxines bactériennes (cela serait surtout le cas du triméthoprim et des quinolones). En revanche, lorsque la colite hémorragique est due à un autre *E. coli* ou à *S. dysenteriae*, comme cela est le cas dans certains pays d'Amérique du Sud ou l'Inde, l'utilisation des antibiotiques est recommandée. Les antispasmodiques sont contre-indiqués car ils augmentent la séméiologie neurologique. Dans les formes simples de l'enfant, l'apport de plasma n'est en général pas retenu. Toutefois, il est indiqué dans les formes de l'adulte.

Traitement spécifique

La perfusion de plasma frais congelé (20 à 30 mL/kg), et surtout l'échange plasmatique, sont à mettre en route dans toutes les formes autres que le SHU postdiarrhéique de l'enfant. L'échange est réalisé quotidiennement jusqu'à ce que le compte de plaquettes se normalise et que l'hémolyse ait cessé, ce dont témoigne la normalisation de la LDH. En moyenne 7 à 16 échanges sont nécessaires, parfois beaucoup plus. En général, les symptômes neurologiques s'améliorent dès les 3 premiers jours, puis le nombre de plaquettes, la normalisation de la fonction rénale étant plus tardive. Dans les formes sévères, il est parfois nécessaire de réaliser 2 échanges par jour, méthode plus efficace que l'augmentation du volume d'un échange quotidien.

Lorsque le nombre de plaquettes s'est normalisé, les échanges sont progressivement espacés, pour être définitivement arrêtés. Mais un tiers à la moitié des malades présentent un rapide rebond de la thrombopénie et de l'hémolyse, obligeant à reprendre les échanges quotidiens.

Les rechutes, qui surviennent plusieurs mois, ou années, après le premier épisode (incidence 36 %) répondent en général bien à la reprise d'échanges. Les malades « résistants », même à deux échanges quotidiens, peuvent bénéficier de l'apport d'immunoglobulines par voie intraveineuse, dont le mécanisme d'action reste discuté (apport d'anticorps neutralisant les toxines, liaison et inactivation d'une protéine d'agrégation plaquettaire ?).

Autres traitements

Dans les formes modérées, les corticostéroïdes ont été proposés : 200 mg/j de prednisone, rapidement abaissée à 60 mg/j puis à 5 mg/j. Les agents

antiplaquettaires, comme l'aspirine ou le dipyridamole, sont inefficaces. Splénectomie et héparine, du reste peu efficaces, voire dangereuses, ne sont plus utilisées depuis l'introduction des échanges plasmatiques.

**Examens d'orientation****Fréquences****Autres caractéristiques****Photos****Cytologiques et biochimiques**

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	présence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	présence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☐ N	☒ A	☐ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☐ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☐ D	Bilirubine libre	☐ N	☒ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☒ A		L.D.H.	☐ N	☒ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

créatinine
urée
produits de dégradation de la fibrine (PDF)
schizocytes
facteur Willebrand
fer sérique
hémoglobine libre plasmatique

Examens en diminution

haptoglobine

Autres milieux biologiques

Urine :
hématurie.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie**Synonymie****MINKOWSKI-CHAUFFARD (MALADIE DE)****SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE****Définition**

- Appelée aussi sphérocytose héréditaire, elle correspond à une anémie hémolytique constitutionnelle corpusculaire, liée à une anomalie de la membrane érythrocytaire.
- C'est l'une des plus fréquentes anémies hémolytiques héréditaires corpusculaires : présente dans toutes les races ; dans la race blanche, elle affecte 1/5 000 personnes.
- On constate que les hématies diminuent progressivement leur surface par rapport à leur volume dans les jours qui suivent leur production (perte de lipides membranaires). Les hématies deviennent sphérocytaires, rigides et déshydratées. Elles sont alors peu déformables et sont considérablement ralenties dans la circulation splénique (15 à 150 minutes contre 40 secondes à l'état normal), ce qui amplifie les modifications osmotiques et la déshydratation et mène à leur élimination locale. La maladie est la conséquence d'une anomalie pouvant toucher différentes protéines membranaires (ankyrine ou bande 3 essentiellement) (le plus souvent, une mutation ponctuelle sur le gène entraîne la synthèse d'une protéine anormale ou tronquée qui s'associe plus difficilement ou pas du tout avec les autres protéines sous-membranaires).
- Transmission autosomique dominante dans 75 % des cas. Dans 15-25 % des cas, la maladie est dite récessive car les deux parents ne semblent pas atteints (mais ils présentent en réalité une forme très atténuée avec anomalies biologiques très discrètes) et la maladie est sans doute autosomique récessive. Dans 10 % des cas, les parents sont totalement normaux et une mutation *de novo* doit être envisagée.

Signes cliniques

- Découverte possible à tout âge, mais surtout chez l'enfant ou l'adolescent, après consultation pour anémie, ictère, ou splénomégalie.
- Parfois, parce qu'un membre de la famille est atteint, la découverte se fait lors de l'enquête familiale.
- Elle peut rester méconnue (quelques cas diagnostiqués à l'âge adulte).
- Parfois, il y a survenue brutale d'une crise de déglobulisation (crise d'érythroblastopénie aiguë) liée à l'infection initiale par le Parvovirus B19, qui entraîne une disparition des érythroblastes pendant environ 3 semaines. L'arrêt brutal de la régénération médullaire compensatrice de l'hyperhémolyse chronique provoque une déglobulisation très rapide (voir plus loin).
- Les signes cliniques sont peu spécifiques : asthénie chronique, ictère peu prononcé, splénomégalie de volume variable, syndrome anémique inconstant.

Signes biologiques

Hémogramme

- Hémoglobine : anémie, mais pas toujours présente car compensée dans 40 % des cas.
- VGM : normal, mais parfois un peu diminué (enfant) ou un peu augmenté (dans les crises avec forte réticulocytose).
- Dans 50 % des cas : CCMH élevée : (35-38 %) (surtout avec certains types d'automates).
- Hyperleucocytose et augmentation des plaquettes : d'entraînement, sinon absentes.
- Réticulocytes > 120 G/L ; jusque 500 G/L, voire plus.
- Sur frottis coloré au MGG : sphérocytose modérée (< 10 % des hématies) ; hématies de petit diamètre, rondes et très denses (le GR est sphérisé) : presque constamment retrouvées dans les formes sévères, elles sont présentes seulement dans un tiers des formes minimales.
- Avant splénectomie, les déficits en bande 3 présentent des sphérocytes dits « en champignon ».
- Des acanthocytes et des échinocytes hyperchromes sont visibles dans les déficits en spectrine bêta, et leur nombre augmente après splénectomie.
- Dans les formes avec spectrine bêta tronquée, on peut observer des elliptocytes sphérocytaires.
- Parfois, dans le déficit en protéine 4.2, on verra des acantho-poikilocytes et des ovalostomatocytes.
- Dans les déficits en ankyrine (sous-groupe le plus fréquent) on n'observe que des sphérocytes.
- Les corps de Howell-Jolly sont absents au diagnostic, mais constants après splénectomie totale (dans les splénectomies subtotaux ils peuvent être absents).
- Des érythroblastes circulants sont rares, sauf dans les formes sévères.
- La classification clinique retient, en fonction du degré d'anémie (de absente à très intense), de la réticulocytose (normale à très forte) et du pourcentage de spectrine (de 100 % à 20-50 %) plusieurs formes : minimale, modérée, modérée sévère, et sévère
- Le myélogramme n'est réalisé qu'en cas de suspicion de crise aplasique.
- Signes biologiques d'hémolyse : haptoglobine diminuée, bilirubine libre augmentée.

Autres examens pour le diagnostic

- Test de fragilité aux solutions hypotoniques : augmentation de la fragilité osmotique des sphérocytes.

Normalement, l'hémolyse débute quand les hématies sont en contact avec des solutions salines de 0,45-0,50 % de NaCl, et elle est totale à 0,25-0,35 %. Dans la sphérocytose héréditaire, l'hémolyse est plus précoce, apparaissant à 0,55 %, et totale à 0,40 %.

(suite p. 172)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

	★ ★ ★ ★ ★	maladie constitutionnelle		
Hématies	☒ N	☐ A	☒ D	
Hématocrite	☒ N	☐ A	☒ D	
Hémoglobine	☒ N	☐ A	☒ D	
V.G.M.	☒ N	☐ A	☒ D	
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	
Réticulocytes	☒ N	☒ A	☐ D	
Plaquettes	☒ N	☐ A	☐ D	
Leucocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☐ D	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Lympho hyperbaso	absence			
Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Myélocytes		absence		
Myéloblastes		absence		
Érythroblastes		présence		
Lymphoblastes		absence		
Blastes		absence		
Plasmocytes		absence		
Hb anormale		absence		
Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D	
Bilirubine libre	☒ N	☒ A		
L.D.H.	☒ N	☒ A		
Protéines totales	☒ N	☐ A		

Examens en augmentation

fer sérique
sphérocytes

Examens en diminution

résistance globulaire
durée de vie des hématies
haptoglobine

Autres milieux biologiques

Biologie :

épreuves :

- auto-hémolyse *in vitro* augmentée, corrigée par glucose (spécifique) ;
- durée de vie des hématies diminuée avec séquestration splénique exclusive ;
- Augmentation de la fragilité osmotique (solutions hypo-osmolaires).

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Ce test peut rester négatif ou douteux (20 à 30 % des cas, surtout le nouveau-né). La sensibilité est augmentée en cas d'incubation préalable des hématies 24 heures à 37 °C.

- Test d'auto-hémolyse en milieu stérile 48 heures à 37 °C. Normalement l'hémolyse spontanée est < 5 % et à 1 % sans et avec glucose ; ici, elle est très augmentée (5-20 %), partiellement corrigée par addition de glucose (dans les AHAI : pas de correction). Mais un test normal ou subnormal n'exclut pas le diagnostic (ce test d'autohémolyse se réalise par rapport à des témoins ; il est peu réalisé actuellement).
- Test de lyse au glycérol acidifié : milieu hypotonique contenant du glycérol :
 - sujet normal : 50 % d'hémolyse après 30 minutes ;
 - dans la maladie de MC, l'hémolyse est rapide : 50 % d'hémolyse en 50 à 100 secondes ;
 - à réaliser si le test de fragilité osmotique n'est pas probant.
- L'ektacytométrie en gradient osmotique définit l'indice de déformabilité. Les GR sont soumis à des forces de cisaillement et sont déformés de façon différente s'ils sont normaux ou non (étude de la déformabilité des GR en fonction de l'osmolalité du milieu, par diffraction de la lumière). Ce test est réservé à quelques laboratoires spécialisés.
- Étude de la durée de vie des GR (radiomarqués au chrome 51) : elle est raccourcie (5 à 10 jours généralement) et, sur les comptages externes, on observe une séquestration essentiellement splénique.
- Étude des protéines membranaires : en gel avec SDS : elle n'est pas réalisée pour le diagnostic.
- Étude du déficit moléculaire : par technique SSCP ou par PCR amplifiant l'ADNc ou l'ADN génomique.

Traitement

- Traitement symptomatique : traitement des crises aiguës par transfusion, supplémentation en folates dans l'hémolyse chronique.
- Splénectomie (seulement après 5-6 ans). Après vaccination (pneumocoque et *Haemophilus*) puis suivi d'une pénicillinothérapie (oracilline au minimum 18 mois) en général jusqu'à la puberté. Mais attention aux accidents aigus infectieux : septicémie, méningite.

Elle corrige l'anémie, mais n'aboutit pas à la guérison : la sphérocytose persiste, mais la durée de vie des GR augmente, et on n'observera plus de crises de déglobulisation aiguë, ni de lithiases.

- Apparition de corps de Jolly : c'est un bon signe de l'effet positif de la splénectomie (sauf en cas de splénectomie subtotale).

Actuellement est proposée la splénectomie subtotale : on retire 90 % de la rate, ce qui corrige l'anémie et maintient une fonction phagocytaire et immune (la possibilité de régénération du tissu splénique nécessite un suivi).

Maladie

Synonymie

MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE (MNI)

ADÉNOLYMPHOÏDITE AIGÜE BÉNIGNE

Définition

La mononucléose infectieuse (MNI) est une maladie bénigne de l'adulte jeune, caractérisée par l'association de trois éléments cliniques et de trois éléments biologiques. La primo-infection à virus Epstein-Barr, quand elle survient tardivement chez l'adulte, donne dans 50 % des cas une mononucléose infectieuse, mais l'immense majorité des primo-infections à virus EB se font tôt dans l'enfance et sans maladie apparente. Pour qu'apparaisse une mononucléose infectieuse, il faut un adulte jeune, sans anticorps antivirus EB, soumis à une contamination interhumaine directe, comme pour tous les virus du groupe herpès. La **contamination salivaire** joue un rôle important, à tel point qu'on a parlé pour la mononucléose infectieuse de « maladie des fiancés » ou « du baiser ».

- La mononucléose infectieuse fait partie des syndromes mononucléosiques qui sont des hémopathies bénignes définies par des anomalies cytologiques touchant les cellules lymphocytaires : présence de lymphocytes dits hyperbasophiles correspondant à des lymphocytes activés. Présence concomitante possible de plasmocytes et d'immunoblastes. Les syndromes mononucléosiques sont hétérogènes en termes d'étiologie et on distingue :
 - les syndromes mononucléosiques cytologiques francs et typiques associés à une hyperlymphocytose : mononucléose infectieuse (MNI) dont l'agent causal est le virus EBV, infection à cytomégalo virus (CMV) ;
 - les réactions mononucléosiques souvent sans hyperlymphocytose où le pourcentage de cellules mononucléées hyperbasophiles est faible : étiologies très diverses.

Physiopathologie de la MNI

L'agent causal est le virus d'Epstein-Barr (EBV). C'est un virus associé à des maladies bénignes (MNI), mais aussi à des maladies malignes (lymphome Africain de Burkitt).

Il s'agit d'un adénovirus membre du groupe des gamma *Herpes viridae* à tropisme pour les B et T lymphocytes.

Le récepteur lymphocytaire B pour l'EBV est le CD 21 qui permet sa fixation puis son internalisation par endocytose. Le virus infecte d'abord de façon lytique les cellules épithéliales du pharynx et des glandes salivaires puisqu'on le retrouve à ce niveau à l'état infectieux. Il infecte de façon certaine les lymphocytes B mais cette infection est abortive, bien que l'ADN viral soit entièrement présent sous forme d'épisome dans les lymphocytes B infectés. Cette infection abortive entraîne une prolifération polyclonale des

lymphocytes B qui va elle-même induire une réponse immunologique sous forme d'une prolifération polyclonale de lymphocytes T CD8+. C'est cette dernière qui est responsable du syndrome mononucléosique. Les monocytes anormaux hyperbasophiles sont ces lymphocytes T CD8+ qui vont limiter la prolifération des lymphocytes B infectés. Les anticorps hétérophiles de la mononucléose infectieuse sont produits par les lymphocytes B infectés en phase de prolifération temporaire.

- Réponse humorale : Ac hétérophiles, non spécifiques d'EBV + Ac spécifiques (VCA, EA, EBNA) + Auto Ac.

Le virus persiste dans les globules blancs, dans les **lymphocytes B** uniquement, et cette **infection latente** se traduit de temps en temps par l'excrétion du virus dans la gorge, dans la salive. C'est ainsi que le virus persiste et se répand dans la population humaine.

Signes cliniques

a) Infection primaire par EBV chez l'enfant

- Habituellement asymptomatique.
- Parfois : otite, douleurs abdominales, infections respiratoires.

b) Signes cliniques de l'infection chez l'adulte jeune

- Le syndrome évolue de manière spontanément résolutive sur 2 à 3 semaines : fièvre + fatigue + myalgies très marquées.
- L'angine se traduit par une douleur à la déglutition. C'est le plus souvent une simple angine exsudative, mais parfois une angine à fausses membranes simulant une diphtérie ou une leucose aiguë. C'est dans tous les cas une angine tenace, ce qui n'est pas habituel pour une angine.
- Les adénopathies sont quasi constantes, en particulier les adénopathies cervicales postérieures sensibles.
- Une splénomégalie est fréquente et cette rate est fragile : il y a d'exceptionnels cas de rupture spontanée.
- En cas d'administration d'ampicilline, une éruption érythémateuse allergique s'observe souvent, contre-indiquant cet antibiotique.
- Une complication d'hépatite fulminante par nécrose périportale est possible, mais rare.

Examens biologiques

Hémogramme

- Hyperleucocytose modérée (12 à 20 G/L).
- Hyperlymphocytose transitoire apparaissant vers le 5^e jour et régressant habituellement en 15 jours (persistance possible 1 à 2 mois) : seuil chez l'enfant de moins de 10 ans : 6,5 G/L ; seuil chez l'adulte : 4 G/L.
- Syndrome mononucléosique cytologique franc : 20 % ou plus de lymphocytes hyperbasophiles, rares immunoblastes et plasmocytes.

- Anémie exceptionnelle : soit par hypersplénisme (rare), soit à caractère auto-immun (AHA) et régénérative avec positivité du test de Coombs direct (IgG et/ou complément).
- Thrombopénie modérée fréquente : thrombopénie auto-immune.
- Neutropénie modérée transitoire possible.

Signes biologiques de cytolysé hépatique

Une augmentation du taux des enzymes d'origine hépatique, des transaminases est observée dans presque tous les cas.

Sérologie

a) Tests de dépistage à caractère « historique »

Présence passagère d'anticorps hétérophiles particuliers dans le sérum :

ces anticorps hétérophiles de la mononucléose infectieuse (ou anticorps hétérophiles de type PBD) ont également la particularité d'être **transitoires** : de classe IgM, ils apparaissent après 1 ou 2 semaines d'évolution et disparaissent en 2 mois environ.

- **MNI Test** : agglutination d'hématies de cheval formolées sur lame en présence du sérum du malade par les Ac hétérophiles. Faux positifs : 5 à 10 %.
- Réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn : ancien test de confirmation.

b) Sérologie EBV

• Ac anti-VCA (*virus capsid antigen*) :

- apparition précoce avant les signes cliniques ;
- mis en évidence par IFI sur cellules lymphoblastoïdes infectées ;
- titre élevé : > 1/320 ;
- IgG : marqueurs stables (plusieurs années) ;
- IgM : marqueurs très précoces dès la fin de la période d'incubation.

• Ac anti-EA (*early antigen*) :

- apparition en 2 à 3 semaines puis disparition après 2 à 3 mois ;
- titre : > 1/10 ;
- peuvent persister quelques années chez 30 % des malades à un titre faible ;
- mis en évidence par IFI sur cellules lymphoblastoïdes infectées.

• Ac anti EBNA (*Epstein-Barr nuclear antigen*) :

- négatifs en phase aiguë ;
- positifs dans la phase de convalescence ;
- marqueurs d'infection ancienne ;

• Techniques moléculaires : inutiles dans le diagnostic de la MNI :

- **PCR-EBV** pour la détection du génome viral dans les cellules infectées dans les lymphomes EBV. Sensibilité : 1 pour 10⁶ cellules ;
- **hybridation *in situ* (FISH)** pour la détection sur frottis ou coupes tissulaires.

Autres anomalies biologiques

- Ac anti-i ; Ac antiérythrocytaires (AHA) ; Ac antiplaquettaires.
- Facteurs rhumatoïdes.

- Faux BW positifs.
- Ac antinucléaires de faible titre.

Traitement

La MNI, d'évolution bénigne chez l'immunocompétent, ne nécessite en général pas de traitement spécifique. L'asthénie peut durer plusieurs semaines.

En revanche, des thérapeutiques ont été envisagées dans certaines lymphoproliférations graves de l'immunodéprimé.

Après la guérison, l'immunité contre une réinfection est durable, de même qu'après une infection inapparente. Le virus persiste au niveau de la cavité buccale (excrétion chronique de virions dans la salive), source à laquelle probablement les lymphocytes B s'infecteront et s'immortaliseront régulièrement ; il persiste aussi dans les lymphocytes B à l'état latent. Il faut remarquer qu'on ne détecte pas de particules virales dans le sang des malades.



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★★★★★

maladie non héréditaire

Hématies	☒ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☐ N	☒ A	☐ D
Hématocrite	☒ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☒ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☒ A	☒ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	présence						

Examens en augmentation

immunoblastes
ac anti ea (*early antigen*)
coombs direct +
immunoglobulines M (IgM)
immunoglobulines G (IgG)(N)
anticorps antiviral Epstein Barr
ac anti vca (*virus capsid antigen*)
alanine-aminotransférase (ALAT)(TGP)
aspartate-aminotransférase (ASAT)(TGO)

Autres milieux biologiques

Sérologie EBV :

- Ac anti-VCA (*virus capsid antigen*) : apparition précoce avant les signes cliniques :
 - mis en évidence par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules lymphoblastoïdes infectées ;
 - titre élevé : > 1/320 ;
 - IgG : marqueurs stables (plusieurs années) ;
 - IgM : marqueurs très précoces dès la fin de la période d'incubation.
- Ac anti-EA (*early antigen*) :
 - apparition en 2 à 3 semaines puis disparition après 2 à 3 mois ;
 - titre : > 1/10 ;
 - peuvent persister quelques années chez 30 % des malades à un titre faible ;
 - mis en évidence par IFI sur cellules lymphoblastoïdes infectées.
- Ac anti-EBNA (*Epstein barr nuclear antigen*) :
 - négatifs en phase aiguë ;
 - positifs dans la phase de convalescence ;
 - marqueurs d'infection ancienne.

Maladie**Synonymie****POLYGLOBULIE PRIMITIVE****MALADIE DE VAQUEZ****Définition**

La maladie de Vaquez appartient au groupe des syndromes myéloprolifératifs. C'est une maladie clonale atteignant une cellule-souche pluripotente commune aux lignées érythroïde, granulocytaire et thrombocytaire. La maladie de Vaquez est caractérisée par une inflation de la lignée rouge et l'expression hématologique de la maladie prédomine sur la lignée érythrocytaire, responsable d'une expansion clonale de la lignée médullaire. La conséquence sanguine est une augmentation de la masse sanguine érythrocytaire ou polyglobulie ou érythrocytose.

La polyglobulie ou l'érythrocytose est définie par une augmentation du nombre absolu des globules rouges circulants responsable d'une élévation du taux d'hématocrite (Ht) au-delà des valeurs physiologiques admises et d'une augmentation du volume total occupé par les globules rouges.

En conséquence, le signe d'appel qui doit conduire à l'étude de la masse sanguine est l'élévation du taux d'hématocrite.

Une érythrocytose est suspectée si à l'hémogramme :

chez l'homme, le taux d'hématocrite est supérieur à 54 % ;

chez la femme, le taux d'hématocrite est supérieur à 47 %.

L'incidence de la maladie de Vaquez est de 1/100 000 habitants/an. L'âge médian au diagnostic est de 64 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme (5 % des patients ont moins de 40 ans). Il existe une légère prédominance masculine (1,2 à 1,3).

Signes cliniques***Circonstances de découverte***

Le début de la maladie est insidieux, lentement progressif, chez un adulte.

Comme toute polyglobulie, la maladie de Vaquez va entraîner une coloration anormalement rouge du visage, des mains et des pieds. Cette coloration dite érythrose peut s'étendre également au niveau de l'ensemble de la peau et au niveau des yeux. Elle peut se reconnaître au niveau de la paroi du palais qui prend une couleur beaucoup plus foncée qu'à l'état normal.

Des démangeaisons au contact de l'eau tiède ou chaude sont également observées. Elles ne surviennent pas au contact de l'eau froide. Ce symptôme paraît être la conséquence d'une dilatation des vaisseaux superficiels de la peau.

On peut également observer des douleurs des doigts et des orteils qui sont rouges et chauds.

Une paralysie de la moitié du corps est une complication plus rare qui est parfois le motif de son diagnostic. Habituellement, les malades se plaignent de maux de tête, de lourdeurs, de difficultés transitoires de la vue, des mouvements volontaires d'un des membres, ou d'une difficulté transitoire d'écrire.

Diagnostic positif de polyglobulie vraie

L'érythrocytose absolue est confirmée sur les résultats de l'étude du volume globulaire et du volume plasmatique. En effet, la mesure la plus précise de l'augmentation du nombre absolu de la masse érythrocytaire est réalisée par l'évaluation du volume globulaire total mesuré par une méthode isotopique, mesure qui permet en outre d'éliminer les érythrocytoses apparentes ou relatives par élévation du taux d'Ht lié à la réduction du volume plasmatique.

Une érythrocytose absolue est affirmée sur l'augmentation permanente du volume globulaire total : on définit une érythrocytose absolue par l'augmentation de la masse globulaire totale supérieure ou égale à 125 % des valeurs normales théoriques pour le poids et la taille. Le volume plasmatique est normal.

Seule la mesure du volume globulaire total (VGT) permet d'affirmer l'existence d'une érythrocytose absolue. La mesure du volume globulaire se fait par radiodilution des hématies radiomarquées au chrome 51Cr ou au 99mTc : c'est l'étude du volume globulaire isotopique ou VGI. Il est prudent d'y coupler la mesure du volume plasmatique par la dilution de l'albumine 125I.

Une érythrocytose absolue est définie par une augmentation du taux d'Ht et une augmentation du VGT ≥ 125 % du chiffre théorique pour le sexe, le poids et la taille. Le VGT est ≥ 125 % : anciennement définie par un VGT > 36 mL/kg chez l'homme et > 32 mL/kg chez la femme.

Les érythrocytoses apparentes sont définies par une ascension du taux d'Ht associée à un VGT normal et une diminution du volume plasmatique : il s'agit soit d'une hémococoncentration, soit d'une polyglobulie dite de stress (hypoxie aiguë, tabagisme, anxiété majeure), soit d'un syndrome de Gaisbock (sujets pléthoriques, de sexe masculin, il peut exister fréquemment une hypercholestérolémie, une hyperuricémie, une hypertension artérielle, mais il ne s'agit pas d'une maladie autonome).

La pseudo-polyglobulie microcytaire est une fausse polyglobulie qui est définie par une augmentation du taux d'Ht, mais le VGT est < 125 % et le volume plasmatique est normal. Elle s'observe dans la thalassémie mineure.

Il faut dès lors organiser le diagnostic étiologique :

- affirmer la maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive ;
- éliminer les polyglobulies secondaires ou réactionnelles ;
- si l'enquête deux premiers points reste négative, envisager le diagnostic d'érythrocytose idiopathique.

Signes biologiques

Hémogramme

Associée à une élévation du taux d'hématocrite et du taux d'hémoglobine, une hyperleucocytose est recherchée, > 10 Giga/L (ou $> 12,5$ G/L chez le fumeur) à polynucléaires (dans 43 % des cas, le taux de leucocytes est supérieur à 12 G/L, avec polynucléose neutrophile sans basophilie ni myélémie) et/ou une hyperplaquettose > 400 G/L (dans 60 % des cas, il existe une thrombocytose supérieure à 400 G/L ; il existe parfois des macrothrombocytes et une anisoplaquettose), arguments très forts de l'existence d'un syndrome myéloprolifératif et classés tous deux comme critère mineur du « *Polycythemia Vera Study Group* ».

Examens médullaires

- La croissance des précurseurs érythroblastiques médullaires est spontanée sans adjonction d'érythropoïétine. Ce signe semble le plus fidèle pour définir la maladie. Il est présent avant les autres. La pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes médullaires en l'absence d'EPO est un phénomène observé dans la polyglobulie primitive. Cet examen est disponible dans des laboratoires spécialisés.
- Biopsie ostéomédullaire, la biopsie ostéomédullaire est de richesse augmentée dans 85 % des cas. Il existe une hyperplasie érythroblastique, mégacaryocytaire (hyperplasie mégacaryocytaire s'accompagnant de mégacaryocytes dysmorphiques isolés ou regroupés en amas) et, à moindre degré, une hyperplasie granulocytaire.

Dosage radio-immunologique de l'érythropoïétine

Le dosage radio-immunologique de l'érythropoïétine est normal ou diminué. Ce signe n'est toutefois pas applicable pour le diagnostic positif car une valeur normale ne rejette pas le diagnostic.

- Apport du caryotype sur moelle osseuse. Cet examen n'est pas réalisé en pratique courante dans le diagnostic de la polyglobulie de Vaquez. Il aurait pour avantage d'éliminer un autre syndrome méloprolifératif (une leucémie myéloïde chronique en recherchant la translocation t(9;22) et le gène de fusion *bcr-abl* en biologie moléculaire) et pour rechercher des arguments pour la clonalité de la polyglobulie : existence d'anomalies de nombre (trisomie 8 ou 9) ou de structure (délétion du q13 et q20). D'autres anomalies apparaissent en cas d'évolution hématologique : monosomies 5 ou 7, délétion du 11, 15 ou 21, isochromosome 17q. La fréquence de ces anomalies est de 15 % chez les patients au diagnostic, de 50 % au cours de l'évolution.

Diagnostic positif de la maladie de Vaquez

Critères du PVSG (*Polycythemia Vera Study Group*) :

- A1 : augmentation du VGT > 125 %/valeur théorique ;
- A2 : absence de cause de polyglobulie secondaire ;

- A3 : splénomégalie clinique ;
- A4 : marqueur de clonalité (caryotype : del 20q, del 13q, +1, +8, +9...) ;
- B1 : hyperplaquettose > 400 G/L ;
- B2 : polynucléose neutrophile > 10 G/L (chez le fumeur > 12,5) ;
- B3 : splénomégalie échographique ;
- B4 : pousse spontanée des BFU-E ou EPO < 10 mU/mL ;
- Polyglobulie de Vaquez si : A1 + A2 + A3 ou A4 ou A1 + A2 + B2.

Polyglobulies secondaires

Ce sont des maladies dans lesquelles la fabrication des globules rouges est augmentée au-delà de la normale.

La production des globules rouges est contrôlée par l'érythropoïétine (EPO). Celle-ci est produite à l'état normal par le rein selon la quantité d'oxygène présente dans nos tissus.

En cas de manque d'oxygène, on observe une augmentation de la fabrication des globules rouges à la suite d'une augmentation de la fabrication de l'érythropoïétine. À l'inverse, quand trop de globules rouges ont été fabriqués, on observe une diminution, voire un arrêt de la fabrication d'érythropoïétine et donc un arrêt de la fabrication de globules rouges.

Plusieurs maladies peuvent perturber ce mécanisme très précis.

Soit il y a une raison normale pour que la fabrication d'érythropoïétine augmente : par exemple une difficulté respiratoire qui empêche l'oxygène d'être capté au niveau des poumons, ou un séjour prolongé dans une atmosphère pauvre en oxygène tel qu'un séjour prolongé en haute altitude. Dans ces cas, la fabrication d'érythropoïétine augmente pour permettre à notre organisme de recevoir plus d'oxygène par une augmentation de la quantité de globules rouges circulants. On observe ainsi une polyglobulie qui répond à une demande précise. Dans ce cas, le nombre de globules rouges augmente jusqu'à un certain niveau et la production reste ensuite normalement contrôlée.

L'excès de consommation de tabac peut aboutir aussi à une polyglobulie car cette situation crée une véritable intoxication oxycarbonée (comme avec un poêle qui a une mauvaise évacuation), il y a donc une demande supplémentaire d'oxygène et la fabrication de globules rouges augmente pour y faire face. On peut donc observer chez certains grands fumeurs une véritable polyglobulie.

Une augmentation de la fabrication d'érythropoïétine peut être observée au cours de certains cancers : le cancer du rein, le cancer du foie et certaines tumeurs beaucoup plus rares touchant d'autres organes. Dans ces cas, ce sont les cellules cancéreuses elles-mêmes qui fabriquent de l'érythropoïétine à la suite du dérèglement du fonctionnement de la cellule. La production de globules rouges augmente obligatoirement selon le niveau d'érythropoïétine fabriqué.

Il est beaucoup plus rare d'observer des polyglobulies à la suite d'anomalies héréditaires portant sur les systèmes de transport de l'oxygène.

Une polyglobulie peut être associée à un fibrome de l'utérus et disparaître après son traitement.

La maladie de Vaquez se distingue des situations que nous venons de voir car il n'y a aucune perturbation dans la synthèse de l'érythropoïétine. Il s'agit d'un « emballement » de la moelle osseuse qui échappe au contrôle de l'érythropoïétine, ce qui aboutit à une production élevée de globules rouges. On constate, à l'inverse, un ralentissement, voire une diminution très forte de la synthèse d'érythropoïétine puisque le nombre de globules rouges est trop élevé.

Érythrocytose idiopathique

L'érythrocytose idiopathique a été isolée des polyglobulies secondaires et primaires par plusieurs auteurs. Il s'agit d'une polyglobulie vraie ne comportant qu'une augmentation de la lignée rouge sans critères formels de la maladie de Vaquez sans cause secondaire connue. Cette entité représente 10 à 30 % des polyglobulies vraies vues en hématologie.

Le terme d'érythrocytose idiopathique s'applique à un groupe de patients ayant une augmentation du volume globulaire total supérieur à la normale calculée (polyglobulie vraie ou érythrocytose absolue) chez lesquels le diagnostic d'érythrocytose secondaire ou primitive ne peut être retenu après les explorations appropriées.

L'érythrocytose idiopathique est en fait une entité hétérogène. Devant une érythrocytose en apparence idiopathique, il faut mener une enquête étiologique qui inclut la recherche :

- d'individus ayant une variation physiologique au-delà des valeurs normales retenues ;
- de maladies de Vaquez débutantes : 10-15 % des érythrocytoses idiopathiques évoluent vers un tableau typique de polyglobulie de Vaquez en quelques années. La mise en évidence de progéniteurs érythroïdes anormaux (pousse spontanée des BFU-E) amène à considérer qu'une partie de ces érythrocytoses pures sont de véritables syndromes myéloprolifératifs de type maladie de Vaquez de présentation atypique ;
- des érythrocytoses congénitales méconnues : anomalie du récepteur à l'érythropoïétine de nature souvent familiale (hérédité dominante) entraînant une perte de l'activité ligante de la portion intracytoplasmique des phosphatases à activité de régulation négative (il existe dès lors une pousse spontanée des BFU-E et une érythropoïétinémie basse) ; hémoglobines à affinité augmentée pour l'O₂ ; absence congénitale du 2-3 DPG et augmentation du taux d'hémoglobine HbF.

Sur le plan clinique, les patients porteurs d'érythrocytose idiopathique sont avant tout de sexe masculin avec un âge médian au diagnostic de 55-60 ans.

La moitié des patients sont reconnus à l'occasion d'une complication thrombotique. Les thromboses sont moins fréquentes lorsque l'hématocrite est ramené dans des valeurs normales. Les saignées apparaissent comme le traitement de choix pour réduire le taux d'hématocrite (au-dessous de 45 %), s'il est supérieur à 54 %. Cet objectif peut également s'appliquer aux patients ayant des valeurs moins élevées de l'hématocrite, mais possédant en outre d'autres facteurs de risque thrombotiques.

Diagnostic différentiel avec les autres syndromes myéloprolifératifs

Le diagnostic de maladie de Vaquez impose l'élimination des autres syndromes myéloprolifératifs :

- dans une forme hyperplaquettaire de maladie de Vaquez, il faut éliminer la thrombocythémie essentielle (TE) : le VGT est normal dans la TE ;
- la leucémie myéloïde chronique (LMC) est rarement polyglobulique : le caryotype sur moelle osseuse l'élimine, et la recherche du transcrit bcr-abl est négative ;
- la splénomégalie myéloïde est souvent anémique, il existe une poikilocytose érythrocytaire témoin d'une myélofibrose médullaire ; il peut exister une érythromylémie.

Traitement de la maladie de Vaquez

La maladie de Vaquez est actuellement traitée de manière efficace par des médicaments qui ralentissent le fonctionnement de la moelle osseuse.

Les deux principaux médicaments utilisés sont l'Hydrea® et le Vercyte®.

Ces médicaments sont administrés sous la forme de comprimés à des doses variables selon le niveau de la polyglobulie.

Habituellement après 6 à 8 semaines, on constate un retour à la normale des chiffres de globules rouges. Le traitement ensuite est adapté selon le niveau de l'hématocrite. Ce traitement doit être poursuivi de manière permanente, car il n'y a aucun moyen actuellement de bloquer de manière définitive le surcroît d'activité de la moelle osseuse.

Les contrôles sanguins pendant les premières semaines sont habituellement rapprochés, c'est-à-dire une fois tous les 15 jours ou toutes les trois semaines. Ensuite, les contrôles peuvent être très espacés et vont dépendre de la manière dont la polyglobulie est contrôlée. Habituellement, les contrôles peuvent être effectués tous les 4 à 6 mois seulement.

Dans la très grande majorité des cas, la polyglobulie est ainsi facilement stabilisée et les remontées de l'hématocrite sont peu importantes ou observées après des intervalles longs.

Plus rarement, la polyglobulie est difficile à stabiliser et l'on est amené à modifier très souvent la dose du médicament utilisé. Lorsqu'un des deux médicaments se révèle peu efficace, il est utile de vérifier l'efficacité du médicament

(suite p. 186)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

★ ★ ★ ★ ★

maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☒ A	☐ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☒ A	☐ D	Myélocytes	présence		
Hémoglobine	☐ N	☒ A	☐ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☒ D	Érythroblastes	présence		
C.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☒ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☒ A	☐ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☒ A	☐ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☒ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

polynucléaires basophiles
macrothrombocytes
temps de saignement

masse sanguine
vitamine B₁₂

acide urique

Examens en diminution

vitesse de sédimentation (VS)
fer sérique (N)

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

- pas utile au diagnostic : hyperplasie des trois lignées ;
- **biopsie de la moelle** : confirme l'hyperplasie des trois lignées avec disparition des adipocytes, réseau de réticuline N ou augmenté ;
- présence d'anomalies du caryotype (20 % au diagnostic avec augmentation au cours de l'évolution) : non spécifiques (monosomie 5, trisomie 8 ou 9, délétion partielle du 20) ;
- **culture des précurseurs médullaires** : les BFU-E et CFU-E se développent sans adjonction d'Epo.

Cytochimie sur leucocytes :

phosphatases alcalines leucocytaires : augmentées ou normales

qui n'a pas encore été utilisé. Ces médicaments sont également dans l'ensemble très bien tolérés.

Ces deux médicaments sont également bien tolérés sur le plan hématologique : l'abaissement du nombre des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, qui est l'effet désiré, s'accompagne d'un abaissement limite du nombre des globules blancs et des plaquettes.

Deux autres moyens thérapeutiques sont à notre disposition :

- **le radiophosphore 32** : il s'agit de phosphore marqué avec un isotope radioactif qui se fixe le long de la moelle osseuse à la limite de celle-ci et qui provoque une irradiation lente, mais continue, ce qui aboutit à un ralentissement global du fonctionnement de la moelle. Ce médicament est administré soit par la bouche, soit par voie intraveineuse. Il agit habituellement en 2 mois et, dans les cas où son effet n'a été que partiel, on peut redonner une nouvelle dose pour obtenir une normalisation de l'hémogramme. Son avantage est que l'effet qu'il provoque va persister pendant plusieurs mois, voire plusieurs années sans qu'il soit nécessaire d'en redonner une nouvelle dose. Après plusieurs années cependant, il peut entraîner des complications hématologiques. Actuellement, il est réservé uniquement à des personnes très âgées qui ne peuvent bénéficier d'un suivi régulier ;
- **l'interféron** : un effet bénéfique a pu être observé dans la maladie de Vaquez. L'interféron cependant nécessite des injections sous-cutanées très rapprochées, voir quotidiennes. Il a aussi des effets indésirables surtout pendant les premières semaines de son utilisation : fièvre, courbatures, fatigue, et des effets parfois plus tardifs tels qu'une chute trop importante du chiffre de plaquettes. Il est actuellement utilisé dans des cas où tous les autres moyens thérapeutiques ont échoué.
- **Les saignées** sont un traitement immédiat de la surcharge de globules rouges, mais ne peuvent être considérées comme le vrai traitement de la maladie de Vaquez. La saignée doit être d'un volume suffisant au moins 300 cm³ à chaque fois. Elle est habituellement répétée 3 à 4 fois lorsque l'on veut obtenir une réduction très importante de la surcharge vasculaire en raison du risque des accidents de thrombose ou hémorragiques. Elle entraîne une amélioration immédiate et une grande sensation de mieux-être.

Elle n'empêchera pas la production exagérée de la moelle de se maintenir et de fait, on observera une reprise très rapide de l'excès de globules rouges dans le sang. À la longue, les saignées répétées vont aboutir à une carence en fer. On observera ainsi l'apparition d'une microcytose.

La saignée est considérée actuellement comme un traitement d'urgence ou comme un traitement qui permet de temps à autre d'alléger la chimiothérapie surtout si la polyglobulie est difficilement stabilisée.

Maladie

Synonymie

PURPURA THROMBOPÉNIQUE IDIOPATHIQUE (PTI)**PURPURA THROMBOPÉNIQUE AUTO-IMMUN (PTAI)****Définition**

Thrombopénie fréquente par hyperdestruction plaquettaire (et/ou mégacaryocytaire) due à la présence d'autoanticorps antiplaquettaires se fixant sur les plaquettes et entraînant leur phagocytose par les phagocytes mononucléés en particulier au niveau splénique (mécanisme Fcγ récepteur-dépendant).

Épidémiologie

- Formes aiguës, plus fréquentes chez l'enfant à caractère saisonnier (contexte viral) en hiver et au printemps ; corticodépendantes.
- Formes chroniques, plus fréquentes chez l'adulte, à prédominance féminine ; fréquemment corticorésistantes.
- PTAI (purpura thrombopénique immunologique) de la femme enceinte avec thrombopénie néonatale (50 % des cas dont 18 % de formes sévères) par transfert passif transplacentaire des autoanticorps maternels. Pose le problème diagnostique des thrombopénies allo-immunes néonatales par incompatibilité fœtomaternelle.
- Spécificité des auto-anticorps : GP IIb-IIIa, IIIa, IIb, Ib.

Signes cliniques

Purpura : Syndrome hémorragique d'apparition souvent brutale de type cutané ou cutanéomuqueux.

- Purpura, ecchymoses, pétéchies...
- Rareté des hémorragies digestives sauf dans les formes chroniques.
- **Risque vital en urgence des hémorragies cérébro-méningées.**
- Absence d'organomégalie.

Signes biologiques

- Thrombopénie isolée et franche (souvent inférieure à 30 G/L, deux tiers des cas).
- **Myélogramme** sans anomalies cytologiques en dehors d'une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire et de mégacaryocytes de grande taille (très polyplodes).
- **Le myélogramme** est souvent réalisé pour orienter vers une thrombopénie de cause périphérique et pour éliminer une éventuelle LA (L) révélée par la thrombopénie isolée.
- La normalité du **bilan d'hémostase** élimine une CIVD.

- Mise en évidence des autoanticorps antiplaquettaires, rarement nécessaire en pratique :
 - technique de Dixon et Rosse (quantification des Ac associés à la membrane plaquettaire par voie immunoenzymatique). Augmentés dans 90 % des cas des formes aiguës et 75 % des formes chroniques. Nombreux faux positifs (faible spécificité), en particulier dans les hypergammaglobulinémies ;
 - quantification des Ig de surface plaquettaire par cytométrie de flux. Augmentées dans 85 % des cas. Faux positifs et négatifs ;
 - quantification des Ig de surface plaquettaire par immunocapture.

Critères diagnostiques

- Thrombopénie. Raccourcissement de la demi-vie plaquettaire.
- Augmentation de la richesse médullaire mégacaryocytaire.
- Anticorps antiplaquettes fixés.
- Exclusion d'autres pathologies associées à l'un ou l'ensemble des critères ci-dessus :
 - maladies auto-immunes : LED ; PR ; thyroïdite d'Hashimoto ;
 - hémopathies lymphoïdes chroniques : LLC, LMNH ;
 - thrombopénies médicamenteuses immunoallergiques, hypersplénisme, CIVD.

Traitement

Dans tous les cas, les mesures de prévention de l'hémorragie doivent être instituées. On utilise la corticothérapie ou la perfusion de fortes doses d'immunoglobulines humaines standard à la phase aiguë. La splénectomie et d'autres moyens thérapeutiques sont employés en cas de phase chronique.

a) corticothérapie

La posologie moyenne est de 1 mg/kg/j de prednisone et, pour certains, plus forte. Il semble qu'une dose de 0,5 mg/kg/j soit suffisante. L'action est principalement le fait d'un blocage de la phagocytose. Sous corticothérapie, on observe dès la 2^e semaine une remontée des plaquettes. Celle-ci survient plus rapidement chez l'enfant que chez l'adulte. L'échec ne doit pas faire poursuivre le traitement plus de 3 semaines.

b) Immunoglobulinothérapie

L'alternative à la corticothérapie est représentée par de fortes doses de gammaglobulines humaines : 0,4 g/kg/j en perfusion de 5 heures au moins pendant 3 à 5 jours. L'action est non seulement le blocage de la phagocytose, mais aussi la diminution de synthèse des autoanticorps. L'immunoglobulinothérapie a un effet plus rapide que la corticothérapie, mais transitoire. Du fait de son coût, elle est réservée aux urgences hémorragiques.


Examens d'orientation
Fréquences
Autres caractéristiques
Photos
Cytologiques et biochimiques

maladie non héréditaire

Hématies	☒ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☒ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☒ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☐ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☐ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

anticorps antiplaquettaires

Autres milieux biologiques
Myélogramme :

- il est sans anomalies cytologiques en dehors d'une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire et de mégacaryocytes de grande taille (très polyploïdes) ;
- le myélogramme est souvent réalisé pour orienter vers une thrombopénie de cause périphérique et pour éliminer une éventuelle LA (L) révélée par la thrombopénie isolée.

Critère diagnostique :

augmentation de la richesse médullaire mégacaryocytaire.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

c) Splénectomie

Elle se propose de supprimer le site principal de destruction des plaquettes et de production des autoanticorps. Une chronicité de 6 mois chez l'adulte et 12 mois chez l'enfant est nécessaire avant de pouvoir la discuter. Un tableau hémorragique grave et réfractaire aux thérapeutiques habituelles peut aussi être une indication en urgence. Elle est précédée de la vaccination antipneumococcique et suivie d'une antibioprophylaxie antiméningococcique. En cas de contre-indication ou d'échec de la splénectomie, plusieurs solutions peuvent être envisagées :

- nouvelle cure de corticoïdes ;
- immunosuppression par l'azathioprine ou le cyclophosphamide ;
- immunomodulation par le danazol (Danatrol®) ;
- traitement par l'IFN recombinant humain.

Maladie**Synonymie****SATURNISME****INTOXICATION AU PLOMB****Définition**

- C'est une anémie microcytaire hypersidérémique, rare du fait de la régression des saturnismes professionnels.
- Physiopathologie : le plomb bloque la synthèse de l'hème à au moins 3 niveaux : inhibition de l'activité de l'ALA-déhydrase, de la coproporphyrinogène-oxydase et de l'hème-synthétase.

Signes cliniques

Crises douloureuses abdominales avec constipation, liseré gingival de Burton, neuropathies périphériques, hypertension artérielle, voire insuffisance rénale.

Signes biologiques

L'anémie de l'intoxication saturnine est le fait des formes graves ou d'une carence martiale associée. Elle est généralement modérée, typiquement normochrome, normocytaire, sidéroblastique et discrètement hypersidérémique. Chez l'enfant, elle est souvent hypochrome et microcytaire du fait de la carence martiale souvent associée.

Elle se caractérise par des troubles de la synthèse de l'hème. La déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique (ALAD) est très précocement inhibée : la diminution de son activité est déjà décelable alors que la plombémie est inférieure à 100 µg/L. L'accumulation de l'acide delta-aminolévulinique (ALA), résultant de l'inhibition de l'ALAD, n'est perceptible que lorsque l'enzyme est inhibée à 80 %, ce qui correspond à une plombémie d'environ 350-400 µg/L. L'élévation de la concentration intraérythrocytaire de la protoporphyrine libre (ou de la protoporphyrine-zinc) est due à l'inhibition de l'hème synthétase ; elle devient détectable lorsque la plombémie dépasse 200-250 µg/L. Lorsque la plombémie atteint 800 µg/L, les protoporphyrines intra-érythrocytaires ne s'élèvent plus. La coproporphyrinurie s'élève lorsque la plombémie dépasse 400 µg/L.

L'intoxication chronique par le plomb s'accompagne de l'apparition d'hématies à granulations basophiles. Les granulations sont constituées de résidus d'ARN ribosomal qui « s'agglomèrent » en mottes après coloration basique. Leur nombre est normalement inférieur à 0,5 pour 10 000 hématies.

Traitement

- Aide à l'élimination naturelle en cas d'exposition récente aiguë : lavage d'estomac, lavement.

- Traitement chélateur, améliorant l'élimination par l'urine en transformant le plomb tétraéthyle assimilable par l'organisme en plomb inorganique. Ce traitement est associé à une hyperhydratation (perfusion ou absorption d'une grande quantité de liquides) afin d'augmenter ses effets.



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

	★ ★ ★ ★ ★	maladie non héréditaire		
Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	
V.G.M.	☐ N	☐ A	☒ D	
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	
T.C.M.H.	☐ N	☐ A	☒ D	
Réticulocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Plaquettes	☒ N	☐ A	☐ D	
Leucocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Polynucléaires neutro	☒ N	☒ A	☐ D	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Lympho hyperbaso	absence			
Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Myélocytes	absence			
Myéloblastes	absence			
Érythroblastes	absence			
Lymphoblastes	absence			
Blastes	absence			
Plasmocytes	absence			
Hb anormale	absence			
Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D	
Bilirubine libre	☒ N	☒ A		
L.D.H.	☒ N	☒ A		
Protéines totales	☒ N	☐ A		

Examens en augmentation

coproporphyrines
hématies ponctuées
protoporphyrine érythrocytaire
plomb
fer sérique

Examens en diminution

déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique (ALAD)

Autres milieux biologiques

Myélogramme :
augmentation des sidéroblastes.

Urines :
• acide delta-aminolévulinique urinaire (ala) : augmente (porphobilinogene normal) ;
• coproporphyrine : augmentée.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie**Synonymie****SPLÉNOMÉGALIE MYÉLOÏDE (SPM)****OSTÉO-MYÉLO-SCLÉROSE PRIMITIVE (OMS)/MYÉLOFIBROSE IDIOPATHIQUE****Définition**

- Dite aussi métaplasie érythromyéloïde hépatosplénique avec myélofibrose ou ostéomyélosclérose (OMS) (= 8 % des cas de syndromes myéloprolifératifs).
- Syndrome myéloprolifératif sans chromosome Ph1, dû à une prolifération monoclonale maligne de précurseurs de toutes les lignées myéloïdes et métaplasie myéloïde de la rate.
- S'accompagne d'une myélofibrose évoluant vers l'ostéomyélosclérose massive, de caractère secondaire et réactionnel.
- Évolution entachée de complications à type d'hypertension portale, d'hémorragies ou d'infections, de complications cardiovasculaires.
- Transformation en leucémie aiguë (TA) dans environ 20 % des cas.

Physiopathologie**Modèles expérimentaux**

- Pas de modèle animal spontané.
- Souris infectée par virus sarcomatogène myéloprolifératif (MPSV) (rétrovirus de la famille du virus de Moloney) :
 - hépatosplénomégalie, hyperleucocytose, fibrose médullaire, hépatique et splénique ;
 - létal en 45 jours environ ;
 - manifestations hématologiques semblables à celles observées dans SPM chez homme ;
 - anomalie due à une hyperproduction de facteurs de croissance (IL-1, IL-6, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, TNF- α et TGF- β) détectée aux sites de myéloprolifération (rate, foie, thymus).

Splénomégalie myéloïde

- Maladie clonale de la cellule souche hématopoïétique.
- Fibrose réactionnelle due en grande partie aux cellules de la lignée mégacaryocytaire $\rightarrow$ PDGF, TGF- β et EGF.
- Augmentation de la synthèse de M-CSF et de TGF- β .

Signes cliniques**Circonstances du diagnostic****Âge et fréquence**

- Âge moyen au diagnostic vers 60 ans, les cas de moins de 50 ans représentent 15-20 % avec pronostic plus favorable.

- Fréquence = 1 SM pour 3 ou 4 LMC.
- **Facteurs favorisants : benzène et radiations ionisantes.**

Signes cliniques d'appel

- Évolution chronique et insidieuse entraînant un retard au diagnostic.
- 30 % des patients sont asymptomatiques au diagnostic.
- Les symptômes sont divers, dominés par syndrome anémique et une **asthénie** multifactorielle.
- **Signes abdominaux (douleurs, dyspepsie) fréquents.**
- **L'amaigrissement** est retrouvé dans 7 à 50 % des cas.
- **La splénomégalie** est le signe fondamental : taille variable et modérée (débord < 10 cm) dans environ 50 % des cas, très volumineuse dans environ 23 % des cas.
- **Hépatomégalie** présente dans 50 % des cas, de taille modérée, sauf en cas de splénectomie.
- Signes d'**hypertension portale (HTP)** notés dès le diagnostic dans 1 à 4 % des cas.

Signes biologiques

Sang

- Anémie variable, mais constante, majorée par hémodilution, normocytaire, normochrome, non régénérative
- Déformations multiples des globules rouges : anisopoïkilocytose, hématies en « larme » ou en « poire », schizocytes, sphérocytes, cellules cibles, sans modification des constantes érythrocytaires.
- Présence dans le sang d'érythroblastes : constante mais < 10 % d'éléments nucléés, sauf en cas de splénectomie.
- Hyperleucocytose modérée (10 à 25 G/L) avec polynucléose neutrophile et myélémie. Présence possible de blastes indifférenciés (< 10 %).
- Monocytose parfois observée.
- Plaquettes :
 - nombre normal chez 50 % des patients, thrombocytose ou thrombopénie (25 %/ 25 %) ;
 - morphologie des plaquettes anormale avec anisothrombocytose, plaquettes géantes et plaquettes vides ;
 - en cas de splénectomie : fragments mégacaryocytaires ou mégacaryocytes ;
 - fonctions plaquettaires anormales : temps de saignement allongé, aggrégation à l'ADP diminuée...
- Coagulation anormale avec diminution de l'activité du complexe prothrombinique.
- Acide urique et vitamine B₁₂ sériques : augmentés.
- Augmentation des LDH plasmatiques.

- Augmentation des phosphatases alcalines sériques.
- Augmentation de la concentration sérique du peptide aminoterminal du procollagène III, en rapport avec fibrose.
- Phosphatases alcalines leucocytaires : normales, augmentées ou diminuées, mais jamais effondrées (différence avec LMC).

Moelle osseuse

a) Myélogramme

- Difficile du fait de la dureté de l'os → aspiration « blanche » ou diluée.
- En cas de myélogramme analysable :
 - dysérythropoïèse, voire dysplasie globale ;
 - pas d'excès de blastes ;
 - sidéroblastes augmentés, rarement en couronne.

b) Biopsie médullaire : indispensable au diagnostic

- Aspect variable d'un malade à l'autre et d'un territoire à l'autre chez le même patient.
- Faits constants : hypertrophie et dystrophie des mégacaryocytes, remaniements vasculaires avec augmentation en nombre et taille des sinusoides, fibrose.
- S'y associent des aspects spécifiques de chacun des trois types :
 - type 1 = forme hyperplasique, « fibrose réticulinique » :
 - tissu hématopoïétique riche, augmentation du tissu adipeux ;
 - légère densification de la trame fibreuse, sans désorganisation architecture médullaire ;
 - fibrose due au dépôt dans la matrice de collagène de type III et de diverses molécules glycaniques ;
 - type 2 = « fibrose collagène » :
 - réseau fibreux beaucoup plus important, constitué de faisceaux épais ;
 - destruction de l'architecture médullaire ;
 - hématopoïèse normale ou augmentée ;
 - population mégacaryocytaire très abondante en proportion, cernée par la fibrose ;
 - fibrose mutilante avec début d'ossification anormale ;
 - collagène de types I et III ;
 - type 3 = ostéomyélosclérose :
 - diminution du tissu hématopoïétique, remplacé par une prolifération anarchique du tissu adipeux ;
- ostéosclérose : calcification osseuse, augmentation des ostéoblastes et ostéoclastes.

En fait, coexistence de plusieurs aspects histologiques chez le même patient et relative stabilité dans le temps de l'aspect histologique chez un même malade.

Examens complémentaires

a) Imagerie

Radiographie du squelette : ostéocondensation localisée ou diffuse dans environ 40 % des cas. Se voit surtout sur os long, bassin, crâne et corps vertébraux.

b) Cytogénétique

- Souvent infructueux en raison de la pauvreté du prélèvement de moelle.
- Préférer l'étude cytogénétique des leucocytes périphériques après 24 heures de culture en présence de phytohémagglutinine (PHA) :
 - pas de chromosome Ph1 ;
 - caryotype anormal dans 30 à 50 % des cas : anomalies clonales non spécifiques (délétions 13 q, 20 q, 7 q, trisomies 1 q, 8, 9 et 21 ; monosomies 7) ;
 - remaniements plus complexes rares qui laissent augurer une transformation aiguë.

c) Exploration isotopique

- Scintigraphie médullaire à l'indium-transferrine → raréfaction des territoires hématopoïétiques dans le squelette axial et extension vers les os long et la rate (augmentation avec évolution).
- Durée de vie des GR ⁵¹Cr = augmentation modérée de survie.
- Étude isotopique du métabolisme du fer (⁵⁹Fe-transferrine) :
 - érythropoïèse splénique, voire hépatique ;
 - fixation osseuse faible ou nulle ;
 - *turn-over* plasmatique très augmenté avec incorporation globulaire faible : signe d'érythropoïèse inefficace.

d) Histologie splénique et hépatique

- Rate : capsule splénique épaissie :
 - hématopoïèse active avec nombreux mégacaryocytes surtout dans les sinusoides spléniques ;
 - fibrose peu fréquente et peu intense, sauf en cas d'évolution longue et d'hypertension portale.
- Foie : métaplasie myéloïde au niveau des sinusoides hépatiques :
 - stase vasculaire hépatique ;
 - pas ou peu de fibrose.

e) Manifestations dysimmunitaires : plus fréquentes

- Augmentation de l'immunité à médiation cellulaire (anergie cutanée).
- Manifestations auto-immunes.
- Modifications du complément et présence de complexes immuns circulants.

Diagnostic différentiel

- Myélodysplasies :
 - même âge, révélation par anémie ;
 - hématopoïèse dysplasique (comme SM) ;

- parfois fibrose majeure ;
- distinction difficile dans les formes avec splénomégalie (leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC).
- Myélofibroses aiguës :
 - correspondent à des leucémies aiguës mégacaryoblastiques (type LAM 7) ou à certaines myélodysplasies ;
 - anémie, splénomégalie discrète ou absente, pancytopenie, érythromyélocémie modeste et moelle hyperplasique avec fibrose réticulinique ;
 - excès de blastes et de mégacaryocytes.
- Métastases médullaires des adénocarcinomes :
 - métastases médullaires des cancers du sein et de la prostate → importante fibrose → anémie + thrombopénie ;
 - pas de splénomégalie.
- Autres syndromes myéloprolifératifs.

Évolution et pronostic

- Rémission spontanée exceptionnelle et transitoire.
- Évolution entachée de complications multifactorielles et partiellement favorisées par l'âge.

Syndrome tumoral

- Augmentation progressive du volume de la rate durant l'évolution → hypersplénisme → cytopénies.
- Augmentation du volume hépatique.
- Parfois adénopathies.
- Métaplasie myéloïde du péritoine → ascite.
- Métaplasie myéloïde du péricarde ou des synoviales.
- Localisations cutanées possibles.

Hypertension portale

- Varices œsophagiennes → hémorragies.
- Perturbations du bilan hépatique.
- Syndrome œdémato-ascitique.

Transformation aiguë (environ 20 % des cas)

- Précédée d'une phase d'accélération (hyperthermie, amaigrissement, sueurs, hépatosplénomégalie, anémie, thrombopénie et leucocytose).
- Peut être favorisée par la thérapeutique.
- Pronostic très péjoratif à court terme.

Anémie, complications infectieuses, hémorragiques et cardiovasculaires

→ 50 % de décès à 5 ans, l'évolution peut dépasser 10 ans.

Traitement

- Le traitement n'est pas nécessaire dans les formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques sous réserve de surveillance médicale régulière.

- Le traitement symptomatique des complications comprend des transfusions et l'usage d'hypo-uricémiants.
- Le traitement au long cours de l'anémie peut utiliser l'érythropoïétine. L'androgénothérapie est indiquée lorsque l'anémie est imputable à une insuffisance médullaire.
- Les chimiothérapies sont utilisées pour réduire une volumineuse splénomégalie ou une hyperleucocytose importante (Hydréa®, Purinéthol®).
- La splénectomie est une indication à envisager au cas par cas : importante dépendance transfusionnelle, splénomégalie symptomatique, hypertension portale, thrombopénie sévère.
- Le délai moyen de survie après splénectomie est de 27 mois (0-255 mois).
- L'allogreffe de moelle doit être discutée chez des patients jeunes (< 55 ans).



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques



maladie non héréditaire

Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☒ A	☐ D
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	présence		
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	présence		
C.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	présence		
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☒ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☐ N	☒ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☒ A	☐ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☒ A		L.D.H.	☐ N	☒ A	
Lymphocytes	☐ N	☐ A	☒ D	Protéines totales	☒ N	☐ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

acide urique
vitamine B12
phosphatases alcalines sériques
polynucléaires basophiles
sphérocytes
schizocytes
cellules en cibles (target cells)
plaquettes géantes

Autres milieux biologiques

Myélogramme :

- difficile du fait de la dureté de l'os → aspiration « blanche » ou diluée ;
- si myélogramme analysable :
 - dysérythropoïèse, voire dysplasie globale ;
 - pas d'excès de blastes ;
 - sidéroblastes augmentés, rarement en couronne.

Biopsie médullaire :

Indispensable au diagnostic :

- aspect variable d'un malade à l'autre et d'un territoire à l'autre chez même patient ;
- faits constants : hypertrophie et dystrophie des mégacaryocytes, remaniements vasculaires avec > nombre et taille des sinusoides, fibrose. S'y associe des aspects spécifiques de chacun des trois types :
 - type 1 = forme hyperplasique, « fibrose réticulinique » ;
 - type 2 = « fibrose collagène » : réseau fibreux beaucoup plus important, constitué de faisceaux épais ;
 - type 3 = ostéomyélosclérose ;
- du tissu hématopoïétique, remplacé par prolifération anarchique tissu adipeux ;
- ostéosclérose : calcification osseuse, augmentation des ostéoblastes et ostéoclastes.

Maladie

Synonymie

SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES (SMD)

ANÉMIES RÉFRACTAIRES

Définition

- Anciennement dénommées « anémies réfractaires » (rebelles initialement à toutes les thérapeutiques connues et récidivant après les transfusions).
- Insuffisances médullaires liées à des anomalies qualitatives de l'hématopoïèse.
- Anomalies clonales des cellules souches hématopoïétiques avec avortement intramédullaire (hyperapoptose).
- SMD primitifs.
- SMD secondaires.
- États préleucémiques.

On exclut les carences en folates ou en vitamine B₁₂ et l'alcoolisme qui peuvent donner des signes voisins.

Ce sont des hémopathies acquises caractérisées par des cytopénies pouvant toucher l'une ou toutes les lignées hématopoïétiques.

- Hématopoïèse inefficace avec avortement intramédullaire.
- Dysmyélopoïèse associée à des degrés variables :
 - dysérythropoïèse ;
 - dysgranulopoïèse ;
 - dysmégacaryocytopoïèse.
- Anomalies morphologiques et fonctionnelles des cellules matures produites.

Caractères généraux

- Idiopathiques le plus souvent (80-90 % des cas) sauf pour les SMD secondaires à des traitements de chimio- ou de radiothérapie.
- Réfractaires aux traitements conventionnels des anémies : transfusion, vitaminothérapie.
- Survenue préférentiellement chez des sujets âgés de plus de 50 ans (pic vers 65 ans), mais il existe des formes juvéniles de SMD, plus rares.
- Légère prédominance masculine.
- Évolution chronique, excepté pour les SMD secondaires.
- États préleucémiques, mais l'évolution en leucémie aiguë n'est pas systématique.

Signes cliniques

Généralement sans organomégalie (sauf dans les syndromes myélomonocytaires du sujet âgé qui peuvent s'accompagner de **splénomégalie et d'hépatomégalie**), mais avec des signes de cytopénies (1 ou plusieurs cytopénies) notamment :

- **syndrome anémique** ;
 - **épisodes infectieux chroniques et récidivants** liés à la neutropénie et la neutropathie ;
 - **purpura hémorragique**, conséquence de la thrombopénie.
- Ces signes vont s'aggraver lors de l'évolution parallèlement à la cytopénie.
- Formes cliniques particulières (peu fréquentes) :
 - vascularites cutanées ;
 - neuropathies périphériques ;
 - arthrites inflammatoires séronégatives.

Signes biologiques

Hémogramme

Données quantitatives

- Mono, bi- ou pancytopenie :
 - anémie normocytaire ou macrocytaire, très fréquente, d'intensité très variable, normochrome et arégénérative ;
 - leuconeutropénie fréquente (excepté dans les leucémies myélo-monocytaires chroniques (LMMC) ;
 - monocytose (> 1 G/L) : présence variable d'un cas à l'autre, assez stable par rapport à une monocytose infectieuse, les monocytes peuvent avoir des noyaux à aspect rubané (leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC) ;
 - thrombopénie fréquente et d'intensité variable.

Données qualitatives

- Anomalies érythrocytaires :
 - anisocytose avec présence d'une double population de globules rouges souvent visible sur les courbes de distribution des GR rendues par les automates de numération ;
 - poïkylocytose : ovalocytes... ;
 - parfois érythroblastes circulants.
- Anomalies morphologiques des granulocytes neutrophiles :
 - hyposegmentation pouvant donner l'aspect de « pseudo-Pelger » quand elle est associée à des anomalies de condensation chromatinienne ;
 - hypersegmentation possible, mais plus rare ;
 - présence de vacuoles cytoplasmiques ;
 - hypogranulation (assez spécifique et évocatrice) ;
 - anomalies de répartition des granules ;
 - anomalies de condensation chromatinienne.
- Anomalies plaquettaires :
 - anisothrombocytose ;
 - présence de plaquettes géantes ;
 - défaut de granulation.

Myélogramme

Données quantitatives

- Moelle de richesse normale ou souvent augmentée.
- Il existe des SMD à moelle pauvre (10 %) de diagnostic souvent difficile, justifiant le recours à la biopsie médullaire.
- Hyperplasie de la lignée érythroblastique.
- Lignée mégacaryocytaire variable.

Données qualitatives

- Dysérythropoïèse :
 - mégaloblastose variable, souvent de type intermédiaire ;
 - anomalies de condensation chromatinienne (chromatine irrégulière, bourgeonnements nucléaires) ;
 - asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique ;
 - anomalies de l'hémogloblinisation du cytoplasme : aspects « feuilletés » ;
 - caryorrhexie : fragmentations nucléaires ;
 - images d'érythroblastes en mitose : index mitotique élevé ;
 - ponctuations basophiles.
- Dysgranulopoïèse :
 - hypogranulation ;
 - granulations anormales et/ou anormalement réparties ;
 - hyposegmentation des granulocytes neutrophiles ;
 - arrêt de maturation au niveau des précurseurs précoces (blastes de type III ou promyélocytes anormaux) ;
 - blastose médullaire (blastes B1 ou B2) variable possible (supérieure à 5 % et inférieure à 30 %). Elle détermine le type de SMD.
- Dysmégacaryocytopoïèse :
 - micromégacaryocytes ;
 - hypolobulation ;
 - hypogranulation.
 - mégacaryocytes à petits noyaux « séparés » ;
 - présence d'amas de mégacaryocytes.

Caryotype

- Intérêt : diagnostique et pronostique. Fréquence des anomalies : 40 à 80 % des cas.
- Principaux types d'anomalies :
 - monosomies : 7, 17... ;
 - trisomies : 8, 21, 11... ;
 - perte de l'Y ;
 - délétions : 5q- (q13;q33), 7q-, 6 q -(q15), 11q-, 12p-, 20q- (q11), 17p ;
 - inversions : 3, 12...

- Exemples : anomalie 5q- :
 - anémie macrocytaire avec thrombocytose et anomalies caractéristiques des mégacaryocytes d'aspect non lobés et à cytoplasme irrégulier dit « barbu » ;
 - prédominance féminine ;
 - pronostic favorable si l'anomalie est isolée.
 - Anomalie 20q- : pronostic favorable si l'anomalie est isolée.
 - Monosomie 7 : pronostic défavorable.
 - Valeur pronostique :
 - anomalies complexes de pronostic plus défavorable ;
 - pas de corrélation avec un type d'anomalie lors de la transformation aiguë.
- SMD secondaires : fréquence des anomalies du 5 ou du 7 (95 %).

Biopsie ostéomédullaire

- Non systématique, réservée aux myélogrammes pauvres ou en cas de fibrose rendant l'aspiration médullaire difficile.
- Richesse cellulaire normale ou augmentée.
- SMD avec fibrose (15 %) rencontrés surtout dans les formes secondaires (50 %).
- Présence possible d'« ALIP » (anomalie de localisation des précurseurs immatures).

Anomalies biochimiques

- Hypersidérémie et élévation du coefficient de saturation (conséquence de l'érythropoïèse inefficace).
- Signes d'hyperhémolyse (intramédullaire) :
 - hyperbilirubinémie indirecte modérée ;
 - élévation des LDH.

Anomalies biochimiques et fonctionnelles des éléments sanguins

- Globules rouges :
 - augmentation du taux d'hémoglobine fœtale et/ou présence d'Hb H ;
 - déficits enzymatiques : pyruvate kinase... ;
 - diminution de l'expression de certains antigènes de groupes sanguins : A1, B, H (cause d'erreur dans la détermination du groupage sanguin) ;
 - augmentation de l'expression de l'antigène i.
- Polynucléaires neutrophiles :
 - déficit en myéloperoxydase et en PAL ;
 - anomalies du chimiotactisme, de la bactéricidie et de la phagocytose (majoration du risque infectieux).
- Plaquettes : thrombopathie associée à la thrombopénie (majoration du risque hémorragique).

Anomalies de la croissance en culture de moelle osseuse en milieu semi-solide

- 2 types de pousse cellulaire :
 - mode leucémique : formation de macro- ou micro-clusters associée à un faible nombre de colonies. 60 % d'incidence d'évolution leucémique ;

- mode non leucémique : persistance de la formation des colonies. 20 à 30 % d'incidence d'évolution leucémique.

Classification OMS

Anémie réfractaire

- Anémie normo- ou macrocytaire et/ou leucopénie et/ou thrombopénie persistante et chronique.
- Dosages de vitamine B12 et acide folique : normaux.
- Signes cytologiques de dysérythropoïèse médullaire essentiellement. Autres lignées souvent normales.
- 5 q- ; 7 q- ; trisomie 8.
- Médiane de survie longue (supérieure à 50 mois).

Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique

- Idem à AR, mais :
 - dysérythropoïèse plus franche : cytoplasmes « feuilletés » ;
 - sidéroblastose pathologique à la coloration de Perls : Plus de 15 % de formes en couronne.
- 5 q- ; 11 q- ; 20 q- ; trisomie 8.
- Médiane de survie identique à AR, mais transformation en LA : 10 %.

AREB et AREB-T

- Anémie macrocytaire fréquemment associée à une leuconéutropénie et à une thrombopénie :
 - tableau de pancytopenie ;
 - blastose sanguine modérée et médullaire ;
 - dysgranulopoïèse cytologique souvent franche ;
 - monosomie 7 ; trisomie 8 ;
 - médiane de survie : 11 mois ;
 - transformation en LAM : 60 %.

Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)

- Fréquence de la splénomégalie.
- Anémie normocytaire ou macrocytaire + hyperleucocytose + thrombopénie.
- Monocytose supérieure à 1 G/L avec une composante de cellules promonocytaires.
- Polynucléose neutrophile et érythromyélie.
- Dysgranulopoïèse souvent franche.
- Blastose sanguine et médullaire fréquente et modérée.
- Monosomie 7 ; trisomie 8 ; 12 p-.
- Hypergammaglobulinémie polyclonale, voire monoclonale possible.
- Médiane de survie très variable.
- Transformation en LAM : 15 %.

Syndromes myélodysplasiques induits

- Possibles à tout âge.

- Secondaires à des associations radiothérapie/chimiothérapie.
- Délais variables de 3 à 6 ans en moyenne.
- Fibrose médullaire fréquente.
- Anomalies caryotypiques complexes fréquemment observées (90 %), ayant valeur d'orientation diagnostique (chromosome 5, 7).
- Évolution rapide en LA chimiorésistante de courte médiane de survie (6 mois).

Diagnostic différentiel

Celui d'une cytopénie ou pancytopénie chronique souvent macrocytaire chez un patient âgé.

Anémies sidéroblastiques

- Acquises :
 - anémies mégalo-blastiques par carence en vitamine B₁₂ et/ou en acide folique *versus* AR ou ARS ;
 - carences en pyridoxine (rares) ;
 - iatrogènes : traitements par les tuberculostatiques (INH, PAS) ou les antimétaboliques (faciles à exclure en fonction du contexte clinique).
- Intoxication par le plomb (contexte professionnel).
- Constitutionnelles.
- Anémie sidéroblastique héréditaire de Heilmeyer liée à l'X.

Anémies macrocytaires non sidéroblastiques ou cytopénies isolées

- Cytopénies à caractère auto-immune.
- Dysmyélopoïèses constitutionnelles.

Anémies avec blastose sanguine modérée

- Leucémies aiguës myéloïdes en début d'évolution :
 - LAM2 *versus* AREB T ;
 - LAM4 *versus* leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) ;
 - LAM6 *versus* ARS.
- Syndromes myéloprolifératifs en transformation :
 - LMC en transformation (chromosome Philadelphie, Ph1) ;
 - splénomégalie myéloïde au stade d'insuffisance médullaire.

Traitement

Les syndromes myélodysplasiques sont courants chez la personne âgée et sont les états préleucémiques les plus fréquents. Leur diagnostic et leur classification sont simples, mais les traitements actuels ne sont pas efficaces sauf chez le jeune où l'allogreffe peut être tentée.

Traitement symptomatique

Tout épisode fébrile chez un neutropénique justifie la prescription d'une antibiothérapie à large spectre couvrant les bacilles Gram négatif, puis les

(suite p. 210)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

	★ ★ ★ ★ ★	maladie non héréditaire		
Hématies	☐ N	☐ A	☒ D	
Hématocrite	☐ N	☐ A	☒ D	
Hémoglobine	☐ N	☐ A	☒ D	
V.G.M.	☒ N	☒ A	☐ D	
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	
Réticulocytes	☐ N	☐ A	☒ D	
Plaquettes	☒ N	☐ A	☒ D	
Leucocytes	☒ N	☐ A	☒ D	
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☒ D	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☒ D	
Lympho hyperbaso	absence			
Monocytes	☒ N	☒ A	☐ D	
Myélocytes			présence	
Myéloblastes			présence	
Érythroblastes			présence	
Lymphoblastes			absence	
Blastes			présence	
Plasmocytes			absence	
Hb anormale			absence	
Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D	
Bilirubine libre	☒ N	☐ A		
L.D.H.	☒ N	☒ A		
Protéines totales	☒ N	☐ A		

Examens en augmentation

ovalocytes
plaquettes géantes
fer sérique
coefficient de saturation de la sidérophiline

Autres milieux biologiques

Myélogramme : (cf. « clinique ») :

- données quantitatives :
 - moelle de richesse normale ou souvent augmentée ;
 - SMD à moelle pauvre (10 %) de diagnostic souvent difficile, justifiant le recours à la biopsie médullaire ;
 - hyperplasie de la lignée érythroblastique ;
 - lignée mégacaryocytaire variable ;
- données qualitatives :
 - dysérythropoïèse :
 - mégaloblastose variable, souvent de type intermédiaire ;
 - anomalies de condensation chromatinienne (chromatine irrégulière, bourgeonnements nucléaires) ;
 - asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique ;
 - dysgranulopoïèse :
 - hypogranulation ;
 - granulations anormales et/ou anormalement réparties ;
 - hyposegmentation des granulocytes neutrophiles ;
 - arrêt de maturation au niveau des précurseurs précoces (blastes de type III ou promyélocytes anormaux) ;
 - blastose médullaire (blastes B1 ou B2) variable possible (supérieure à 5 % et inférieure à 30 %). Elle détermine le type de SMD ;
 - dysmégacaryocytopoïèse : micromégacaryocytes.

staphylocoques et enfin les levures. Un syndrome hémorragique doit être traité par des concentrés plaquettaires.

L'anémie nécessite des transfusions répétées de concentrés érythrocytaires phénotypés, afin de prévenir le risque d'allo-immunisation. La prévention de l'hémochromatose transfusionnelle repose sur l'administration de déféroxamine par voie sous-cutanée par pousse-seringue plusieurs nuits par semaine.

Traitement spécifique

Le traitement spécifique efficace, l'allogreffe de moelle, se heurte à l'âge souvent élevé des patients. De très nombreux sujets âgés tolérant parfaitement leur maladie ne justifient que d'un traitement symptomatique et d'une surveillance.

Chez les sujets de moins de 55 ans, ayant un donneur HLA identique, l'allogreffe doit être tentée sauf si la discrétion du syndrome permet d'attendre sous surveillance. Elle permet la guérison dans la moitié des cas.

Chez les sujets de moins de 65 ans, l'autogreffe est envisagée pour les formes évoluées.

Chez les sujets âgés, plusieurs éventualités peuvent se présenter.

- Il existe un important excès de blastes : la cytosine-arabine à très faible dose éventuellement associée à du G- ou du GM-CSF permet une prolongation de la survie par amélioration des cytopénies et diminution de la blastose.
- La leuconeutropénie est une indication du G- ou du GM-CSF seul si la blastose est < 20 %.
- La thrombopénie importante isolée est une indication du danazol (Dana-trol®).
- La LMMC (leucémie myélomonocytaire chronique) relève d'un traitement par hydroxyurée ou VP16 à leur phase hyperleucocytaire.

L'anémie ne connaît pas de traitement spécifique.

Maladie

Synonymie

SYNDROMES THALASSÉMIQUES

héréditaire/transmission autosomale récessive/Alpha T. : délétion/bêta:mutation

Définition**Génétique**

- Le génome humain comporte :
 - 4 gènes α sur le chromosome 16 codant chacun pour 25 % des chaînes α de globine ;
 - 2 gènes β sur le chromosome 11 codant chacun pour 50 % des chaînes β de globine ;
 - 2 gènes γ (chez le fœtus) portés par le chromosome 11 codant pour les chaînes γ composant de l'Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) ;
 - 2 gènes δ portés par le chromosome 11 codant pour les chaînes δ .
- Les syndromes thalassémiques se transmettent selon le mode autosomique récessif.
- L'anomalie moléculaire en général responsable des alpha-thalassémies est la délétion.
- L'anomalie moléculaire en général responsable des bêta-thalassémies est une mutation (+ de 60 connues).
- Il existe deux formes génétiques de bêta-thalassémie selon qu'un ou deux gènes sont atteints (hétéro- ou homozygotes).
- Deux formes phénotypiques de thalassémies homozygotes :
 - β^0 thalassémie : pas de synthèse de la chaîne β ;
 - β^+ thalassémie : diminution de synthèse de la chaîne β .

Physiopathologie**• Alpha-thalassémies :**

- 1 ou 2 gènes atteints : entraîne la diminution de synthèse de Hb + microcytose ;
- 3 gènes atteints : les chaînes β se tétramérisent en Hb H (β_4) ;
- gènes atteints : entraîne une anémie profonde et la mort *in utero* ou dès la naissance. Dans le sang : Hb Bart (γ_4).

• Bêta-thalassémie hétérozygote :

- diminution de la synthèse des chaînes β entraînant une microcytose ;
- excès relatif de chaînes δ entraîne une augmentation Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$).

• Bêta-thalassémie homozygote :

- les chaînes α en excès précipitent dans les GR et entraînent des lésions de la membrane et noyau avec destruction des érythroblastes dans la moelle osseuse (anémies par érythropoïèse inefficace). D'où l'augmentation de l'érythropoïétine avec inflation érythroblastique, la multiplication des érythroblastes dans les espaces médullaires et les déformations squelettiques et anomalies osseuses ;

- l'insuffisance de synthèse des chaînes β explique aussi la microcytose ;
- les GR anormaux entraînent une anémie hémolytique (diminution de la durée de vie des GR) ;
- l'Hb F est augmentée.

Bêta-thalassémies

- Surtout autour du Bassin méditerranéen. Aussi au Moyen-Orient, dans le Sud-Est asiatique, en Afrique, aux Antilles.
- Sévérité : majeure, intermédiaire, mineure.

a) Bêta-thalassémies majeures (maladie de Cooley). En général homozygotes

Signes cliniques

- Dès l'enfance, pâleur, ictère conjonctival.
- Hépatomégalie et splénomégalie, hyperplasie des os plats de la face.
- Retard staturo-pondéral, infections à répétition.
- Hémochromatose secondaire aux transfusions et/ou à une érythropoïèse inefficace.

Signes biologiques

- Hémogramme :
 - anémie microcytaire hypochrome, aniso-poïkilocytose ;
 - cellules cibles, érythroblastes circulants ;
 - GB et plaquettes en général normaux.
- Myélogramme :
 - moelle osseuse riche surtout en érythroblastes basophiles ;
 - électrophorèse de l'Hb ;
 - diminution ou absence de synthèse de HbA ; HbF et HbA2 variables ;
 - biochimie.
- Hyperbilirubinémie, fer sérique augmenté, ferritine normale ou augmentée.

b) Bêta-thalassémies intermédiaires ou mineures

- En général hétérozygotes. 100 fois plus fréquentes que les homozygotes.
- Manifestations cliniques nulles ou discrètes.
- Signes biologiques modérés d'un syndrome thalassémique.
- Parfois « polyglobulie » microcytaire hypochrome sans carence en fer.
- Électrophorèse : HbA2 > 5 %, augmentation de l'HbF variable.

Alpha-thalassémies

- Surtout en Extrême-Orient. Aussi en Afrique et pourtour méditerranéen.
- Aspects cliniques et biologiques en fonction du nombre de gènes atteints (voir plus haut).

Traitement

Seules les formes majeures nécessitent un traitement, les formes mineures étant généralement bien tolérées.

(suite p. 214)



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

	★ ★ ★ ★ ★	maladie constitutionnelle		
Hématies	☐ N	☒ A	☒ D	
Hématocrite	☒ N	☐ A	☒ D	
Hémoglobine	☒ N	☐ A	☒ D	
V.G.M.	☐ N	☐ A	☒ D	
C.C.M.H.	☐ N		☒ D	
T.C.M.H.	☐ N	☐ A	☒ D	
Réticulocytes	☒ N	☒ A	☐ D	
Plaquettes	☒ N	☐ A	☐ D	
Leucocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Polynucléaires neutro	☒ N	☐ A	☐ D	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Lympho hyperbaso	absence			
Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Myélocytes		absence		
Myéloblastes		absence		
Érythroblastes		présence		
Lymphoblastes		absence		
Blastes		absence		
Plasmocytes		absence		
Hb anormale		présence		
Ferritine	☒ N	☒ A	☐ D	
Bilirubine libre	☐ N	☒ A		
L.D.H.	☒ N	☐ A		
Protéines totales	☒ N	☐ A		

Examens en augmentation

cellules en cibles (target cells)

hématies ponctuées

hémoglobine fœtale (HbF)
hémoglobine A2
fer sérique

Examens en diminution

hémoglobine A
haptoglobine
sidérophiline (transferrine)
transferrine (sidérophiline)
durée de vie des hématies

Autres milieux biologiques

Myélogramme :
moelle osseuse riche surtout en érythroblastes basophiles.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Le traitement conventionnel de la thalassémie majeure associe transfusion, chélation et splénectomie. Il a transformé l'espérance de vie des patients. La lourdeur du traitement chélateur altère la qualité de vie et fait discuter l'indication d'une greffe de moelle chez les enfants et adolescents qui ont un donneur apparenté HLA-compatible.

Le traitement est purement symptomatique par les transfusions de globules rouges à raison de 15 mL/kg toutes les 4 semaines ou de 10 mL/kg toutes les 3 semaines. La prévention des infections est primordiale. La prévention de la carence en folates passe par la prescription de 5 mg/j d'acide folique. Le traitement de la surcharge en fer par la desferrioxamine (Desféral®) est encore le traitement de référence. Il doit être administré par voie parentérale, la voie sous-cutanée est la plus utilisée, nécessitant des perfusions de 8 à 10 heures pendant 5 à 7 jours. Ce traitement est très contraignant et la compliance souvent mauvaise. Un seul chélateur par voie orale est actuellement disponible, mais moins utilisé du fait de son efficacité moindre (mais serait plus efficace pour la protection myocardique) et de sa toxicité potentielle (agranulocytose) (défériprone, Ferriprox®).

La splénectomie est indiquée quand un hypersplénisme trop important rend le rendement transfusionnel aléatoire. Son indication avant l'âge de 6 ans doit être prudente du fait du risque infectieux.

Enfin, chez l'enfant de moins de 7 ans ayant un donneur apparenté, une allo-greffe peut être tentée.

Maladie**Synonymie****THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE****Définition**

- Forme particulière de syndrome myéloprolifératif où la multiplication cellulaire excessive atteint uniquement la lignée mégacaryocytaire.
- Moyenne d'âge : 60 ans (sex-ratio équilibré), mais prédominance féminine chez les sujets jeunes.
- Plaquettes $> 800 \times 10^9/L$ + hyperplasie mégacaryocytaire médullaire.
- Augmentation des progéniteurs mégacaryocytaires circulants.
- Augmentation de la pousse spontanée des progéniteurs en culture.

Signes cliniques

- **Hémorragies** → diagnostic parfois lors de l'exploration d'une anémie hypochrome sidéropénique.
- **Thromboses veineuses ou artérielles.**
- **Splénomégalie modérée.**
- **Hépatomégalie dans moins de 10 % des cas.**

Évolution

- Vers myélofibrose ; transformation en leucémie aiguë 10-20 % (en fait secondaire au traitement par alkylants ou 32P).
- Mort par hémorragie, embolies.
- Survie 10 ans : 64 %.

Signes biologiques**Sang**

- GR diminués en général, microcytose, hypochrome. Parfois GR augmentés.
- Leucocytes : $15 \text{ à } 40 \times 10^9/L$, surtout polynucléaires. Phosphatase alcaline leucocytaire : normale ou augmentée.
- Plaquettes très élevées. Frottis : tapis de plaquettes, certaines de grande taille. Augmentation de la dispersion de taille des plaquettes. Nombre de plaquettes le plus souvent entre 800 et $1\,500\,000/G/L$.

Moelle

- Tapis de plaquettes et de mégacaryocytes.
- **Biopsie indispensable au diagnostic :**
 - hyperplasie mégacaryocytaire avec mégacaryocytes de grande taille ;
 - hyperplasie réticulinique modérée.

Hémostase

- Temps de saignement (TS) : augmentation dans seulement 20 % des cas.
- Signes latents de CIVD diminution des facteurs I, V, VIII.

- Anomalies de l'hémostase primaire (hypoadhésivité, hypoagréabilité des plaquettes).
- Hyperactivation des plaquettes dans la circulation.

Étude cytogénétique

- Utile au diagnostic bien qu'aucune anomalie ne soit réellement spécifique (1 q + 2 q + trisomie 9...).
- Formes avec chromosome Philadelphie ?

Biochimie

- Taux plasmatique élevé de bêta-thromboglobuline avec diminution bêta-thromboglobuline plaquettaire.
- Acide urique, vitamine B12, lysozyme : augmentés.

Diagnostic différentiel

- Thrombocytémies à chromosome « Philadelphie » (Ph1).
- LMC avec thrombocytose importante.
- Cancers.
- Thrombocytoses non malignes (infections, hémorragies, splénectomies...).

Traitement

- Abstention chez le sujet jeune asymptomatique.
- Chimiothérapie (hydroxyurée, pipobroman, anagrélide).
- Phosphore 32.
- Interféron α (3 mUI $\times$ 3/semaine).
- Thrombophérèses : traitement d'urgence.
- Traitement antiagrégant : inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (aspirine), ticlopidine.



Examens d'orientation

Fréquences

Autres caractéristiques

Photos

Cytologiques et biochimiques

	★ ★ ★ ★ ★	maladie non héréditaire		
Hématies	☒ N	☒ A	☒ D	
Hématocrite	☒ N	☒ A	☒ D	
Hémoglobine	☒ N	☒ A	☒ D	
V.G.M.	☒ N	☐ A	☒ D	
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☒ D	
Réticulocytes	☒ N	☐ A	☒ D	
Plaquettes	☐ N	☒ A	☐ D	
Leucocytes	☐ N	☒ A	☐ D	
Polynucléaires neutro	☐ N	☒ A	☐ D	
Polynucléaires éosino	☒ N	☒ A		
Lymphocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Lympho hyperbaso	absence			
Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D	
Myélocytes	absence			
Myéloblastes	absence			
Érythroblastes	absence			
Lymphoblastes	absence			
Blastes	absence			
Plasmocytes	absence			
Hb anormale	absence			
Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D	
Bilirubine libre	☒ N	☐ A		
L.D.H.	☒ N	☒ A		
Protéines totales	☒ N	☐ A		

Examens en augmentation

plaquettes géantes
temps de saignement
produits de dégradation de la fibrine (PDF)
acide urique
vitamine B₁₂
lysozyme

Examens en diminution

facteur antihémophilique A
prothrombine vraie
proaccélérine
adhésivité plaquettaire
agrégation plaquettaire

Autres milieux biologiques

Myélogramme :
tapis de plaquettes et de mégacaryocytes.

Biopsie médullaire :
indispensable au diagnostic :
• hyperplasie mégacaryocytaire avec mégacaryocytes de grande taille ;
• hyperplasie réticulinique modérée.

Cytochimie :
phosphatases alcalines leucocytaires : normales ou augmentées.

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

Maladie**Synonymie****WALDENSTRÖM (MALADIE DE)****MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM****Définition**

- Prolifération lymphoplasmocytaire polymorphe produisant une IgM monoclonale > 5 G/L.
- 5 fois moins fréquente que Kahler.

Signes cliniques

- **Adénopathies superficielles et profondes.**
- **Splénomégalie (50 % des cas).**
- Syndrome d'hyperviscosité.
- **Syndrome hémorragique cutanéomuqueux.**
- **Manifestations rénales + rares que dans Kahler.**
- **Ictère**

Évolution

- Chronique et stable plusieurs années.
- Complications : hémorragies, infections, insuffisance médullaire, insuffisance rénale, apparition d'un lymphome non hodgkinien à grandes cellules immunoblastiques ($\pm$ 10% des cas).

Signes biologiques**Hémogramme**

- Anémie inconstante, en général normocytaire, normochrome, non régénérative. Rouleaux de GR.
- Possibilité fausse anémie. AHAI pas rares (agglutinines froides anti-I).
- Leucocytes variables : 4-15 G/L. Lymphocytose dans un tiers des cas.
- Plaquettes normales ou diminuées (50 % des cas).
- Vitesse de sédimentation accélérée.

Myélogramme

- Infiltration $\pm$ importante par mélange de lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes.
- Mastocytose souvent rencontrée.

Biopsie osseuse

- Infiltration lymphoplasmocytaire partielle ou diffuse.
- Souvent myélofibrose réactionnelle + mastocytose.

Biochimie

- Protides augmentés. À l'électrophorèse : pic en β . En immunoélectrophorèse : IgM monoclonale λ ou κ (Kappa > 75 % des cas).
- Cryoglobuline : 10 à 20 % des cas.
- Urines : Bence-Jones : 70 % des cas < 1 g/24 heures.

Hémostase

- Anomalies de l'hémostase primaire liées à la fixation des IgM sur les plaquettes.
- Anomalies de la coagulation plus rares (inhibition de la polymérisation du fibrinogène...).

Traitement

Dans les formes asymptomatiques avec taux stable de l'IgM, il faut préférer l'abstention thérapeutique.

Dans les formes symptomatiques et/ou avec augmentation des taux de l'IgM, on utilisera une mono- ou polychimiothérapie selon l'évolutivité de la tumeur :

- formes d'évolution lente : monochimiothérapie orale continue type chlorambucil (0,1 mg/kg/j) ;
- formes sévères d'évolution rapide et/ou compliquées : polychimiothérapie type COP ou CHOP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone, doxorubicine).

En cas de manifestations auto-immunes, on utilisera la prednisone, en association avec le chlorambucil, le cyclophosphamide, ou le melphalan.

Les complications seront traitées par transfusions en cas d'anémie et par plasmaphérèses en cas d'hyperviscosité ou de neuropathie.


Examens d'orientation
Fréquences
Autres caractéristiques
Photos
Cytologiques et biochimiques

maladie non héréditaire

Hématies	☒ N	☐ A	☒ D	Monocytes	☒ N	☐ A	☐ D
Hématocrite	☒ N	☐ A	☒ D	Myélocytes	absence		
Hémoglobine	☒ N	☐ A	☒ D	Myéloblastes	absence		
V.G.M.	☒ N	☐ A	☐ D	Érythroblastes	absence		
C.C.M.H.	☒ N		☐ D	Lymphoblastes	absence		
T.C.M.H.	☒ N	☐ A	☐ D	Blastes	absence		
Réticulocytes	☒ N	☐ A	☒ D	Plasmocytes	absence		
Plaquettes	☒ N	☐ A	☒ D	Hb anormale	absence		
Leucocytes	☒ N	☒ A	☐ D	Ferritine	☒ N	☐ A	☐ D
Polynucléaires neutro	☐ N	☐ A	☒ D	Bilirubine libre	☒ N	☐ A	
Polynucléaires éosino	☒ N	☐ A		L.D.H.	☒ N	☐ A	
Lymphocytes	☐ N	☒ A	☐ D	Protéines totales	☐ N	☒ A	
Lympho hyperbaso	absence						

Examens en augmentation

protides
vitesse de sédimentation (VS)
immunoglobulines M (IgM)
temps de saignement (N)

cryoglobulines
agglutinines froides
CRP (C-réactive protéine)

Examens en diminution

immunoglobulines G (IgG)
rapport albumine/globulines
adhésivité plaquettaire
agrégation plaquettaire

Autres milieux biologiques
Urines :

protéine de Bence-Jones : 70 % des cas < 1 g/24 heures.

Myélogramme :

- infiltration ± importante par mélange de lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes ;
- mastocytose souvent rencontrée.

Biopsie osseuse :

- infiltration lymphoplasmocytaire partielle ou diffuse ;
- souvent myélofibrose réactionnelle + mastocytose.

Principes de l'interprétation d'un bilan biologique en hématologie

1. Un bilan biologique est généralement accompagné d'un certain nombre d'**éléments cliniques** (âge, sexe, état général, présence d'organomégalie ou non, présence d'un syndrome infectieux, anémique ou hémorragique, etc.). Ces éléments ne vous sont pas donnés pour rien, vous devez en tenir compte (exemple : un sujet âgé de 10 ans a peu de risque de développer une LMC ou une LLC !).

Il peut être également fait mention de la prise de *certaines médicaments* par le sujet. Cela n'est généralement pas mentionné si ça n'a pas d'influence sur le bilan biologique (exemple : consommation de noramidopyrine et agranulocytose, consommation d'aspirine et allongement du temps de saignement, consommation de quinine et déficit en G6PD, etc.).

Des *examens radiologiques* peuvent être mentionnés dans certains cas (maladie de Kahler, drépanocytose, thalassémie, splénomégalie myéloïde).

2. Un bilan biologique comporte un certain nombre de *paramètres biologiques* :

- soit *cytologiques* : globules rouges, hématocrite, hémoglobine, globules blancs, plaquettes et éventuellement formule leucocytaire et nombre de réticulocytes, myélogramme, biopsie médullaire, voire adénogramme ou splénogramme ;
- soit *d'hémostase et de coagulation* : temps de saignement, taux de prothrombine (ou temps de Quick), temps de céphaline activée (TCA), fibrinogène, présence de PDF ou de complexes solubles, dosages séparés des différents facteurs, etc. ;
- soit *autres* : vitesse de sédimentation, taux de fer sérique et de ferritine, taux de vitamine B₁₂ ou de folates, électrophorèse des protéides ou de l'hémoglobine, test de Coombs, etc.

3. La première chose à faire devant un dossier biologique est de *rappeler les valeurs normales* de chacun des paramètres qui sont énoncés et, même si ça semble trivial, de dire clairement pour chaque paramètre énoncé, *s'il est normal, diminué ou augmenté*. Procéder méthodiquement en regroupant les paramètres concernant les hématies d'une part et ceux concernant les leucocytes (nombre total et formule leucocytaire) d'autre part.

4. En ce qui concerne les globules rouges, sous réserve qu'on vous énonce les trois paramètres mesurés les concernant (globules rouges, hématocrite et hémoglobine), vous devez impérativement (même si cela n'est pas demandé dans les questions) *calculer les constantes érythrocytaires* (volume globulaire moyen [VGM], TCMH et CCMH), en rappeler les valeurs normales (*attention aux unités*) et faire un commentaire sur les valeurs que vous trouvez.

Rappel :

- VGM > 100 fl = macrocytose ; VGM < 80 = microcytose ; VGM compris entre 80 et 100 : normocytose ;
- CCMH < 300 g/L : hypochromie ; CCMH compris entre 300 et 360 g/L : normochromie ; il n'existe pas d'hyperchromie.

Une anémie se définit exclusivement par la diminution de la concentration circulante d'hémoglobine en dessous des valeurs normales.

< 130 g/L	Chez l'homme adulte
< 120 g/L	Chez la femme adulte non enceinte
< 110 g/L	Chez la femme enceinte et le sujet âgé
< 140 g/L	Chez le nouveau-né
< 110 g/L	Chez l'enfant de moins de 1 an

Seul le **taux de réticulocytes** (en valeur absolue) vous permet de dire qu'une anémie est régénérative (réticulocytes > 100-120 G/L) ou arégénérative (réticulocytes < 100 G/L).

Une fois cela effectué, et s'il existe une anémie, vous devez conclure quant à sa nature.

Exemple : Hb = 80 g/L ; VGM = 68 fl ; CCMH = 280 g/L ; réticulocytes = 50 G/L. Vous devez conclure ici qu'il s'agit d'une anémie microcytaire, hypochrome et arégénérative.

5. En ce qui concerne les leucocytes, vous pourrez trouver dans l'énoncé leur valeur totale (normale = 4 à 10 G/L) et éventuellement la formule leucocytaire en pourcentage. Si tel est le cas, vous devez impérativement dire si le nombre de leucocytes totaux est abaissé (< à 4 G/L = leucopénie), normal ou augmenté (> 10 G/L = hyperleucocytose) et calculer les valeurs absolues pour chaque type de leucocytes.

Exemple : leucocytes totaux = 3 G/L avec : PN = 50 %, PEO = 3 %, Pbasos = 1 %, lymphocytes = 35 %, monocytes = 11 %.

Vous devez calculer les valeurs absolues de chaque type de leucocytes (ici PN = 1,5 G/L, PEO = 0,09 G/L, Pbasos = 0,03 G/L, lymphocytes = 1,05 G/L et monocytes = 0,33 G/L).

Ici, vous devez donc dire qu'il existe une leucopénie avec neutropénie et légère monocytose.

Rappel :

- si PN < 2 G/L : neutropénie ;
- si PN > 7 G/L : polynucléose neutrophile ;
- si PEO > 0,5 G/L : hyperéosinophilie ;
- si PBaso > 0,1 G/L : basophilie ;
- si lymphos < 1 G/L : lymphopénie ;
- si lymphos > 4 G/L : hyperlymphocytose ;
- si monocytes > 1 G/L : monocytose.

La somme des valeurs absolues que vous avez calculées doit être égale au nombre total des leucocytes.

Il est possible que l'on énonce dans la formule leucocytaire la présence de cellules normalement absentes dans le sang des sujets normaux. Exemple : présence d'une myélémie (passage d'éléments jeunes de la lignée granulocytaire dans le sang) ; présence d'érythroblastes, présence de cellules blastiques, etc.

Ne vous précipitez pas, la myélémie n'est pas nécessairement synonyme de LMC. De même, des érythroblastes circulants peuvent se voir ailleurs qu'au cours des leucémies érythroblastiques. En revanche, la présence de blastes en quantité importante dans le sang, avec ou sans myélémie, signe l'existence d'une leucémie.

De la même façon, vous devez apprécier l'importance du passage sanguin des cellules anormales (une myélémie composant 10 % du total des leucocytes est dite modérée et n'a pas la même signification qu'une formule comportant 90 % d'éléments jeunes de la lignée granulocytaire), et calculer les valeurs absolues de chaque type de leucocytes, même si ce sont des leucocytes anormaux.

6. N'oubliez pas les plaquettes (normales : 150 à 400 G/L) :

- si > 400 G/L : thrombocytose ;
- si < 150 G/L : thrombopénie.

Attention, une augmentation des plaquettes n'est pas nécessairement synonyme de syndrome myéloprolifératif et peut se voir dans les syndromes inflammatoires.

7. Il n'est pas interdit à un sujet de présenter simultanément deux pathologies hématologiques, qu'elles soient liées entre elles ou non.

Exemples :

- association entre LLC et anémie hémolytique auto-immune ;
- association constante entre LAM3 et CIVD.

8. Plus que le diagnostic précis de la pathologie en cause, c'est la démarche qui vous a mené à ce diagnostic qui compte. Procédez par élimination quand c'est possible (exemple : une hyperlymphocytose modérée (5 G/L) chez un sujet jeune a peu de chances d'être une LLC, tandis qu'une forte hyperlymphocytose (50 G/L) chez un sujet âgé ne peut pas être liée à une infection virale).

Manuel du logiciel.

Aide au diagnostic en hématologie (ADH)

- **1** Installation : insérer le CD dans l'ordinateur. Si le logiciel d'installation ne démarre pas automatiquement, ouvrir le contenu du CD et lancer "installer_adh.exe" sur Windows ou "Installer Logiciel ADH" sur Mac OS X. Une fois le logiciel installé, vous pouvez le lancer à partir du menu Démarrer - Tous les programmes - groupe de programmes "logiciel ADH" - "Logiciel ADH" sur Windows, ou à partir du Finder - Applications - dossier "Logiciel ADH" - "Logiciel ADH" sur Mac OS X.
- **2** Lire attentivement l'avertissement.
- **3** Après avoir lu le « but et l'intérêt » du logiciel, vous pouvez afficher la liste des maladies par ordre alphabétique, en choisissant « Liste des Maladies » dans le menu.
- **4** En activant une maladie, la fiche complète s'ouvre en affichant les examens biologiques courants avec le sens des variations N (normal), A (augmenté) ou D (diminué) signalé par une croix ; de même pour la « présence » ou « l'absence » d'une anomalie hématologique.
- **4 bis** En haut, deux indications sont présentes : la maladie est constitutionnelle (s'il y a un point dans le petit cercle) ou non héréditaire dans le cas contraire. Au-dessous, une indication sur la fréquence de la maladie est notée par des étoiles de 1 (peu fréquente) à 6 (maladie très fréquente).
- **5** L'onglet « examens biologiques » affiche un tableau, sur fond jaune, des examens sur deux colonnes avec indications, cochées ou non, N (normal), A (augmenté) et D (diminué).
À droite de ce tableau, deux carrés pour les examens biologiques moins courants ou spécialisés : le carré supérieur, sur fond rose, pour les examens augmentés et le carré inférieur, sur fond bleu, pour les examens diminués. Si figure l'indication (N), cela signifie que l'examen peut être aussi normal.
- **6** En cliquant sur l'onglet « Autres milieux biologiques », nous obtenons des indications sur les examens à partir de prélèvements autres que le sang : urine, moelle, ganglions, etc.

- 7** Le dernier onglet à droite, « Clinique » permet d'ouvrir des fiches cliniques créées par le professeur Michel Arock et qui complètent les fiches biologiques précédentes par des informations concernant cette maladie : définition, symptomatologie clinique, étiologie, imagerie, traitement, etc.
- 8** Impression : à tout moment, il est possible d'imprimer une liste de maladies ou une seule fiche, en utilisant les boutons rectangulaires qui se trouvent dans la partie supérieure.
- 9** « Autoformation et aide au diagnostic ». C'est la partie originale du logiciel : en cliquant sur ce bouton, une fiche vierge sans indication d'anomalies apparaît. Il suffit de cocher une ou plusieurs cases pour indiquer une ou plusieurs anomalies, et cliquer ensuite sur le bouton « Lancer la recherche » pour obtenir la liste des maladies correspondant à cette recherche dans l'ordre décroissant des fréquences.
- 9 bis** Pour les examens moins courants, la recherche est différente : pour un examen trouvé augmenté, il faut positionner le pointeur en haut, à droite des examens courants. En cliquant, il apparaît une liste d'examens classés par ordre alphabétique : il suffit d'activer l'examen augmenté pour qu'il s'affiche ; de même, pour un examen diminué, il faut faire la même opération en bas ; ensuite, il suffit de lancer la recherche pour obtenir la liste des examens correspondant à la demande.
- 9 ter** Aide au diagnostic à partir de données des autres milieux biologiques tels que moelle ou autres milieux. Cliquez sur le bouton « Aide au diagnostic », puis sur le bouton « Autres milieux biologiques », tapez un mot clé, dans le cadre blanc, tel que « mégalo-blaste » ou « mégalo-blastose » ou mieux en abrégé « mégalo-b » qui prendra en compte les deux mots précédents et cliquez sur le bouton « Lancer la recherche » : on obtient la liste des pathologies qui mentionnent la présence de mégalo-blastes dans la moelle. D'autres mots clés tels que « mastocyt » ou « sidéro-b » ou « tricholeuco » ou « blasto » ou « Bence » ou « Dacie » ou « Stenberg » ou « phosphatase » donnent des résultats significatifs.
- 10** Pour chaque diagnostic obtenu, il est possible de consulter la fiche « Clinique » en cliquant sur l'onglet pour vérifier le diagnostic, compléter les informations par l'examen de l'étiologie, de l'imagerie et le traitement préconisé.
- 11** Il est possible de vérifier parfois le diagnostic à partir des signes cliniques : cliquer sur le bouton « Aide au diagnostic et autoformation » ; à l'apparition de la fiche vierge, cliquer sur l'onglet « Clinique », il apparaît un tableau des signes cliniques les plus fréquents : après avoir activé un ou plusieurs signes, lancer la recherche pour obtenir le ou les diagnostics correspondants.
- 11 bis** Dans ce tableau, la dernière ligne mentionne « Autre » : en cliquant sur ce mot, une fenêtre s'ouvre : il suffit de taper un mot clé pour obtenir une ou plusieurs fiches cliniques qui contiennent ce mot, dans les différents paragraphes de la fiche : définition, clinique, étiologie, biologie, imagerie ou traitement, après avoir cliqué sur le bouton « Lancer la recherche ».

Bibliographie

Livres

Theml H, Diem H, Haferlach T (2006) Atlas de poche d'hématologie.

Flammarion, Paris, 197 p

Sebahoun G (2005) Hématologie clinique et biologique. Doin, Paris, 2005, 578 p

Mehta B, Hoffbrand AV (2003) Hématologie. De Boeck, Paris, 208 p

Levy JP (2001) Hématologie et transfusion. Masson, Paris, 388 p

Najman A (1994) Hématologie (tome 1). Ellipses, Paris, 463 p

Najman A (1994) Hématologie (tome 2). Ellipses, Paris, 701 p

Zittoun R, Bernadou A, Samama MM (1982) Manuel d'hématologie. Douin, Paris, 428 p

Zittoun R, Samama MM, Marie JP (1998) Manuel d'hématologie. Douin, Paris, 392 p

Sites

BioTribune La biologie médicale sur Internet www.biotribune.com

Le tour du web

- Hématologie
- Les sites incontournables

<http://sfh.hematologie.net/>

Le Groupe Français d'Hématologie Cellulaire, groupe spécialisé de la Société Française d'Hématologie, se présente et propose quelques cas diagnostiques.

<http://med.univ-angers.fr/>

Le laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers vous propose quelques clichés de sang et de moelle et de quoi s'exercer on line. Un programme de confrontation en cytologie, à distance, est également proposé.

<http://www.medicinimage.com/>

HEMATimage, un site bien connu : La formation continue à distance en hématologie cellulaire dans le cadre de BIOFORMA.

<http://www.aum.iawf.unibe.ch/>

Hemosurf porte bien son nom : galeries de frottis de sang, atlas interactif, pour ceux qui veulent être incollables sur la reconnaissance des leucocytes.

<http://www-medlib.med.utah.edu/>

Un index d'images assez vaste : les clichés sont classés par pathologie.

<http://www.medvet.umontreal.ca/>

<http://www.john-libbey-eurotext.fr/>

Sont disponibles : résumés d'articles et quelques articles intégraux extraits de Hématologie, la revue de la SFH.

<http://www.bloodline.net>

Ce site en anglais se veut une source d'informations et de publications en hématologie. Ces dernières, tirées de revues internationales, sont disponibles en version intégrale (au format pdf). On peut même assister à des lectures filmées et enregistrées.